



ВЕСТНИК

№4 (85) 2021



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ПРЕЗИДЕНТІНІҢ ІС БАСҚАРМАСЫ
МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ЖАРШЫСЫ

ВЕСТНИК МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

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

ISSN 2075-8790

Учредители журнала:
Управление Делами
Президента Республики
Казахстан

Медицинский центр
Управления Делами
Президента Республики
Казахстан

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

Заместитель главного редактора -
д.м.н., профессор Шаназаров Н.А.

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

Адрес редакции:
г. Нур-Султан, ул. Мәңгілік ел 80,
Блок F, 4 этаж, каб.1
тел: +7 (7172) 70-81-76
e-mail: vestnik_2002@mail.ru,
Веб-сайт: www.mcupdprk.kz

Реквизиты:

АО «Народный Банк Казахстана»
г. Нур – Султан.
БИК HSBKZZKX
РНН 620300000517
№KZ446010111000051535
БИН 990740002243

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.

**При цитировании материалов ссылка
на журнал обязательна.**

Қазақстан Республикасы
Президенті Іс Басқармасы
Медициналық орталығының

ЖАРШЫСЫ

Әр тоқсандық ғылыми-практикалық журналы

қазан - желтоқсан
4 (85) 2021
октябрь - декабрь

Ежеквартальный научно-практический журнал

ВЕСТНИК

Медицинского центра
Управления Делами Президента
Республики Казахстан

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

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

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

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

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

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

УДК 616-006.04-036,2(571.15)

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
И СМЕРТНОСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (БЕЗ ОКРУГОВ) В 2020 ГОДУ
В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

В.И. Павлова, Н.М. Федоров, П.Б. Зотов,
Т.А. Гайсин, Ю.С. Зотин,

Е.Б. Подгальная, М.М. Абалканова

Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень

МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

Аннотация. В Российской Федерации (РФ), как и мировой статистике, в течение последних десятилетий наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО). В нашей стране наблюдаются значительные региональные особенности, в связи с чем оценка онкологической ситуации в отдельном регионе имеет большое практическое значение. В связи с осложнением эпидемиологической ситуации в целях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в 2020 году в медицинских организациях Тюменской области (ТО) были временно приостановлены профилактические скрининговые онкологические исследования. Данные изменения должны были привести к изменению статистики по заболеваемости и смертности от ЗНО населения Тюменской области.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, смертность, профилактические осмотры, скрининг, Тюменская область.

Түйіндеме. 2020 ЖЫЛЫ ТЮМЕНЬ ОБЛЫСЫНДА (ОКРУГТЕРСІЗ) ЖАҢА КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯ ЖАҒДАЙЫНДА ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРДЕН СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚ ПЕН ӨЛІМНІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ. В.И. Павлова, Н.М. Федоров, П.Б. Зотов, Т.А. Гайсин, Ю.С. Зотин, Е.Б. Подгальная, М.М. Абалканова.

Ресей Федерациясында (Ресей Федерациясында), әлемдік статистика сияқты, соңғы онжылдықтарда қатерлі ісіктердің (КІ) өсуі байқалды. Біздің елімізде айтарлықтай өңірлік ерекшеліктер байқалады, осыған байланысты жекелеген өңірдегі онкологиялық жағдайды бағалаудың практикалық маңызы зор. Эпидемиологиялық жағдайдың күрделенуіне байланысты жаңа коронавирустық инфекцияның (COVID-19) таралуының алдын алу мақсатында 2020 жылы Тюмень облысының медициналық ұйымдарында профилактикалық скринингтік онкологиялық зерттеулер уақытша тоқтатылды. Бұл өзгерістер Тюмень облысы тұрғындарының өлімі туралы статистиканың өзгеруіне әкелуі керек еді.

Түйін сөздер: қатерлі ісіктер, ауру, өлім, профилактикалық тексерулер, скрининг, Тю-

мень облысы.

Summary. EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM MALIGNANT NEOPLASMS IN THE TYUMEN REGION (WITHOUT DISTRICTS) IN 2020 UNDER THE CONDITIONS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION. V.I. Pavlova, N.M. Fedorov, P.B. Zotov, T.A. Gaisin, Y.S. Zotin, E.B. Podvalnaya, M.M. Abalkanova.

In the Russian Federation (RF), as well as world statistics, there has been an increase in the incidence of malignant neoplasms over the past decades. There are significant regional peculiarities in our country, and therefore the assessment of the oncological situation in a particular region is of great practical importance. Due to the complication of the epidemiological situation in order to prevent the spread of a new coronavirus infection (COVID-19), preventive screening oncological studies were temporarily suspended in medical organizations of the Tyumen Region in 2020. These changes were supposed to lead to a change in the statistics on morbidity and mortality from malignant neoplasms of the population of the Tyumen region.

Keywords: malignant neoplasms, morbidity, mortality, preventive examinations, screening, Tyumen region.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли (ЗО) служат одной из основных причин преждевременной смертности населения, как в общемировой популяции, так и среди населения Российской Федерации и Тюменской области. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 18 миллионов новых случаев злокачественных новообразований и более 9,5 млн больных умирает от данной патологии [1].

В Российской Федерации, как и мировой статистике, в течение последних десятилетий наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО). В нашей стране наблюдаются значительные региональные особенности, в связи с чем оценка онкологической ситуации в отдельном регионе имеет большое практическое значение [2,3].

В России в 2020 г. на учете в онкологических учреждениях состояли более 3,0 млн больных. За последние 10 лет число онкологических больных в стране увеличилось на 25,5%, при этом в 50–60% случаев ЗО диагностируются в III–IV стадиях. Ежегодный экономический ущерб от онкологических заболеваний составляет более 90 млрд рублей. Поэтому в «Реформе системы охраны здоровья граждан РФ» от 8 августа

2020 г. предусмотрены мероприятия, которые должны обеспечить снижение смертности от злокачественных новообразований до 191,0 случаев на 100 тыс. населения.

Решение проблемы ЗНО требует применения разнообразных адекватных мер, в том числе включающих в себя систему мониторинга, методологию оценки канцерогенного риска, проведение эпидемиологических исследований и управление рисками на основе полученной информации.

В связи с осложнением эпидемиологической ситуации, в целях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в 2020 году в медицинских организациях ТО были временно приостановлены профилактические скрининговые онкологические исследования. Данные изменения должны были привести к изменению статистики по заболеваемости и смертности от ЗНО населения Тюменской области [4,5].

Цель исследования. Анализ основных показателей профилактических и скрининговых исследований, а также заболеваемости и смертности населения от злокачественных опухолей в Тюменской области в 2020 году в сравнении с аналогичными показателями за 2019 год.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение вопросов эпидемиологии ЗО проводилось по материалам, взятым из канцер-регистра ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город» за 2019-2020 гг.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В представленной статье проведен анализ основных статистических показателей, отражающих динамику заболеваемости и смертности при злокачественных новообразованиях населения юга Тюменской области в 2020 году [6,7].

По данным областного популяционно-го канцер-регистра в 2020 году на территории Тюменской области зарегистрировано 5858 случаев злокачественных новообразований (из них у мужчин – 2 856, у женщин – 3002). Абсолютное число заболевших в 2020 году составило 6 813 (мужчины – 3 266, женщины – 3 547).

«Грубый» показатель заболеваемости ЗО в Тюменской области к 2020 году снизился на 15% с 448,61 до 381,03 на 100 тысяч населения. Показатель заболеваемости среди мужского населения равнялся 390,55 на 100 тыс. населения, что на 13,7 % ниже аналогичного показателя в предыдущем году. Среди женского населения данный показатель составил 372,39 на 100 тыс. населения, что на 26,5 % ниже уровня 2019 года. Следует отметить, что за предыдущий период времени с 2008-2018 гг. в ТО отмечался рост «грубого» показателя заболеваемости злокачественными новообразованиями на 23% с 345,69 до 425,46 на 100 тыс. населения.

За 2020 год лечебно-профилактическими учреждениями юга Тюменской области выполнено 1 509 214 профилактических обследований, что составило 53,4% аналогичного показателя – 2 848 514 исследований, достигнутого в 2019 году. Это обусловлено осложнившейся эпидемиологической ситуацией в нашем регионе ввиду распространения новой коронавирусной инфекции

(COVID-19). В связи с этим, доля больных злокачественными опухолями, активно выявленных при проведении профилактических осмотров, в Тюменской области в 2020 году достигла только 20,8 %, что на 12,8% ниже показателя предыдущего года - 33,6%.

За период 2020 года анкетным скринингом (АС) было охвачено 304 511 человек. Количество проведенных обследований по сравнению с прошедшим годом уменьшилось на 355 557 (54%) случаев. Число пациентов, отнесенных в «группу риска», уменьшилось с 63 816 в 2019 году до 31 336 в 2020 году, пропорционально снижению общего числа обследований. При этом доля пациентов, отнесенных к «группе риска» увеличилась с 9,64% до 10,29% от всех обследованных методом анкетирования. Частота выявления ЗНО составила 0,25 случая на 1000 исследований, что в 2 раза выше аналогичного показателя в 2019 году. Некоторое повышение выявляемости онкозаболеваний при данном виде скрининга свидетельствует о положительных результатах совершенствования работы по организации анкетирования.

Количество профилактических обследований женщин в кабинетах раннего выявления заболеваний (КРВЗ) в 2020 году составило 184 340, что на 47% ниже уровня 2019 года (349 033).

В анализируемом году в женских КРВЗ диагностировано 140 случаев злокачественных опухолей. Данный показатель на 195 (58%) пациенток меньше, данных 2019 года (335). Частота выявляемости ЗО при данном виде профилактического осмотра в сравнении с 2019 годом снизилась с 1,0 до 0,8 случаев на 1000 исследований, что обусловлено ограничением профилактических мероприятий для старшего контингента.

В течение 2020 года в мужских КРВЗ осмотрено 109 094 человека, что значительно ниже показателя 2019 года - 226 803 пациента. За отчетный год в кабинетах раннего выявления заболеваний диагностировано 58 случаев ЗНО, что на 54% меньше, чем в

2018 году (127), соответственно снижению общего числа посещений КРВЗ. Частота распознавания злокачественных опухолей при этом оставалась на прежнем уровне – 0,5 случаев на 1000 исследований.

В 2019 году методом флюорографии обследовано 550 471 человек, на 331 169 (38%) меньше, чем в 2019 году (881 640 человек). Соответственно снижению объему обследований в 2020 году при данном виде скрининга было выявлено 134 случая ЗО легких, тогда как в 2019 году - 206 случаев.

За 2020 год на территории Тюменской области выполнено 66 948 скрининговых маммографических исследований, что на 43% меньше аналогичного показателя – 118 402, в предыдущем году. Выявлено 228 случаев рака молочной железы, что на 47% меньше данного показателя 2019 года – 484 заболевания.

В 2020 году тест на простат-специфический антиген (ПСА) был проведен у 52 847 мужчин, что на 43 269 (45%) человек меньше, чем в 2019 году (96 116). За период 2020 года при помощи данного обследования активно было выявлено 219 больных раком предстательной железы (ПС), что на 254 (54%) человека меньше, чем в 2019 год (473 пациента). Частота выявления злокачественных новообразований ПС снизилась с 4,9 до 4,1 случаев на 1000 исследований.

В течение 2020 года в учреждениях здравоохранения Тюменской области было выполнено 103 998 исследований кала на «скрытую кровь», что на 97 721 (48,4%) меньше, чем в 2019 году (201 719). Положительный результат пробы был получен в 4946 обследованиях, на 3300 (40%) меньше, чем в 2019 году (8246), соответственно снижению общего числа исследований. При этом несколько возросла частота положительных результатов - до 47,6 на 1000 исследований, в сравнении с 40,9 на 1000 в 2019 году. Несмотря на противоэпидемический режим, на скрининговые эндоскопические исследования желудочно-кишечного

тракта (ЖКТ) в течение 2020 года направлено 9401 человек, что на 685 (на 7%) человек больше, чем в 2019 году (8716). Возможно, это вызвано включением в скрининговые исследования новой группы лиц с факторами риска, которым уменьшен объем эндоскопии толстой кишки до сигмоскопии. В 78 исследованиях выявлены ЗНО ЖКТ, что на 80 (5%) случаев меньше, чем в 2019 году (158). Таким образом, частота выявления злокачественных опухолей данной локализации в 2020 году снизилась до 8,3 случаев на 1000 исследований, в сравнении с 18,1 в 2019 году, что является следствием включения в эндоскопические скрининги методов исследования контингентов с факторами риска. Частота выявления злокачественных новообразований ЖКТ при взятом отдельно комплексном методе ФГДС и колоноскопии уменьшилась незначительно – до 16,5 на 1000 исследований.

Скрининговые исследования, направленные на раннюю диагностику рака легкого, кроме флюорографии, включают в себя более чувствительный метод – компьютерную томографию органов грудной клетки. Группа пациентов, направляемых на скрининговую КТ в 2020 году – лица в возрасте 55-65 лет со стажем курения 30 лет и более. В течение 2020 года в ЛПУ ТО было выполнено 3873 исследования органов грудной клетки, что на 6519 (63%) исследований меньше, чем в 2019 году (10 392). В ходе проведенного скрининга выявлено 25 случаев ЗНО легкого, что на 55(69%) случаев меньше, чем в 2019 году (80), в соответствии со снижением общего числа исследований. Частота распознавания рака легкого при данном виде исследования несколько снизилась незначительно с 7,7 до 6,5 на 1000 обследований.

Ультразвуковое исследование органов малого таза для распознавания у женщин рака матки и яичников проводилось в возрасте от 55 до 60 лет, а при отягощенном наследственном анамнезе - с 40 лет. За прошедший 2020 год данным методом

было обследовано 10 212 женщин, что в 2 раза меньше показателя 2019 года (21 410). Из них диагностировано 20 случаев ЗНО в 2020 году, что в 3,5 раза ниже уровня 2019 года (71 случай). Выявлено 299 случаев предраковых заболеваний, что также значительно ниже показателя предыдущего года (622 случая). Значимого изменения частоты выявляемости ЗНО при данном виде скрининга не отмечено.

В структуре злокачественных заболеваний в нашем регионе в анализируемом году (оба пола) I ранговое место заняли ЗНО трахеи, бронхов и легкого – 11%, II – ЗНО кожи и опухоли молочной железы – по 10% и III – ЗНО предстательной железы – 8%. В 2019 году I место занимали ЗНО кожи – 12%, II – опухоли молочной железы – 11% и III – ЗНО трахеи, бронхов и легкого – 10,6%.

В структуре онкологической заболеваемости мужчин в 2020 году преобладающими были ЗО трахеи, бронхов, легкого – 18,1%, предстательной железы – 15,9% и кожи – 7,3%. В 2019 году самыми частыми локализациями ЗНО были опухоли предстательной железы – 19%, трахеи, бронхов, легкого – 17,6% и кожи – 9%.

Ведущими локализациями злокачественных новообразований у женщин в 2020 году стали ЗО молочной железы – 19,8%, кожи – 12,6% и тела матки – 7,3%. В 2019 году – наиболее часто диагностировались ЗО молочной железы – 21%, кожи – 15% и ободочной кишки – 7%.

К концу 2020 года на учете в онкологических учреждениях юга ТО состояли под наблюдением 40010 человека (1,91% населения области), в 2019 году – соответственно 39243 человека – 1,9% населения области.

Удельный вес морфологически подтвержденных диагнозов ЗНО составил 92,5%, что ниже аналогичного показателя в 2019 г. на 0,42%.

Одним из основных факторов, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности

опухолевого процесса. Количество выявленных случаев рака *in situ* в Тюменской области за изучаемый год снизилось на 15% с 236 до 199 случаев.

В 2020 году доля злокачественных новообразований, выявленных в I стадии уменьшилась с 36,85% до 31,58%, со II стадией – с 21,85% до 21,58%, с III - увеличилась с 15,71% до 16,93% и с IV стадией - с 19,3 до 22,04%.

Таким образом, за анализируемый период времени отмечается снижение доли больных с ранними - I и II стадиями ЗО, за счет увеличения процента пациентов с III и IV стадиями.

В 2020 году в нашем регионе удельный вес больных с онкологическими заболеваниями, выявленными в IV стадии, оставался высоким при раке печени – 65,31%, и поджелудочной железы – 62,75%. Показатель запущенности опухолей наружных локализаций (в III и IV стадиях) с 2019 по 2020 год увеличился с 23,34% до 26,17%.

В Тюменской области за анализируемый период времени доля больных, умерших в течение первого года после установления диагноза, уменьшилась с 17,3% до 16,72%. Показатель пятилетней выживаемости в период 2019-2021 гг. увеличился с 51,56% до 53,4%. За отчетный 2020 год отношение одногодичной летальности года к запущенности (IV ст.), который свидетельствует о частоте ошибок в части оценки распространенности опухолевого процесса у больного и недостатках учета предыдущего 2019 года по югу Тюменской области, не изменился и составил 0,9.

На территории ТО в 2020 году зарегистрировано 2198 случаев смерти от злокачественных новообразований (из них у мужчин – 1293, у женщин – 905). Абсолютное число умерших в 2019 году составило 1868 (мужчины – 1072, женщины – 809).

«Грубый» показатель смертности от злокачественных новообразований за период с 2019 по 2020 гг. увеличился на 4,4% с 141,2 до 147,5 на 100 тыс. населения.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе проведенного анализа статистически значимых показателей заболеваемости и смертности от ЗНО населения, отражающих состояние онкологической службы в Тюменской области в 2019-2020 гг. были сделаны следующие выводы:

1. За анализируемый период времени в Тюменской области, в связи с эпидемиологической обстановкой, ухудшились показатели выявления больных злокачественными опухолями при профилактических осмотрах, обусловленные снижением количества проведенных диагностических исследований. Это привело к снижению заболеваемости ЗНО и доли пациентов с начальными стадиями ЗО, а также росту смертности.

2. Благодаря скоординированной работе поликлинической и онкологической служб региона в 2020 году, показатели морфологической верификации ЗО, однолетней летальности и 5-летней выживаемости при злокачественных новообразованиях практически не изменились относительно 2019 года.

Литература

1. *The Global Cancer Observatory, September 2019.*

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической по-*

мощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 236 с.

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 250 с.*

4. Каракозов С.В., Зотов П.Б. *Больные злокачественными новообразованиями среди пациентов COVID-19 моногоспиталя // Академический журнал Западной Сибири, 2020. Т.16, №5. С. 24-25.*

5. Осорио Эстеvez Р. Я., Фадеева А.И. *Онкологический больной в условиях пандемии коронавирусной инфекции// Научный форум. Сибирь. 2020. Т. 6, № 2. С. 43-48.*

6. Неверова Е.Н., Павлова В.И., Иванова Н.В., Гайсин Т.А., Зотов П.Б., Федоров Н.М. и др. *«О состоянии онкологической помощи в Тюменской области за 2020 год»: информационная бюллетень. Тюмень, 2021. 52 с.*

7. Павлова В.И., Федоров Н.М., Зотов П.Б., Подгальняя Е.Б., Зайнетдинова Д.З., Хаматова О.Г., Думанов Р.Б. *Динамика показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения юга Тюменской области в 2019 году // Академический журнал Западной Сибири, 2020. Т.16, №2. С. 23-25.*

УДК 614.25

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕРМИНА «ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ» В НАЦИОНАЛЬНОМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ

А.С. Шакенова, А.Н. Жұмбаева, С.А. Абдрахманова

РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии»
МЗ РК г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Аннотация. В данной статье описывается результат изучения нормативно-правовой базы Республики Казахстан в вопросах упоминания термина «гемопоэтические стволовые клетки» в нормативно-правовых актах в период 2015-2020 гг.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, костный мозг.

Түйіндеме. «ГЕМОПОЭЗДІК ДІҢ ЖАСУШАЛАРЫ» ТЕРМИНІН ҰЛТТЫҚ ЗАҢНАМАДА ПАЙДАЛАНУ.А.С. Шакенова, А.Н. Жұмбаева, С.Ә.Әбдірахманова. Бұл мақалада 2015-2020 жж. аралығындағы нормативтік-құқықтық актілердегі «гемопоэздік дің жасушалары» терминіне сілтеме жасау мәселелерінде Қазақстан Республикасының нормативтік-құқықтық базасын зерттеу нәтижесі сипатталған.

Түйін сөздер: гемопоэздік дің жасушалары, трансплантация, сүйек кемігі.

Summary. USE OF THE TERM «HEMATOPOETIC STEM CELLS»

IN DOMESTIC LAW. A. Shakenova, A. Zhumbayeva, S. Abdrakhmanova.

This article describes the result of studying the regulatory framework of the Republic of Kazakhstan in terms of mentioning the term «hematopoietic stem cells» in regulatory legal acts in the period 2015-2020.

Keywords: hematopoietic stem cells, transplantation, bone marrow.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений в здравоохранении Республики Казахстан (далее - РК) является развитие трансплантологии. Этому содействуют также ведение Национального Регистра доноров костного мозга, развитие лабораторий типирования.

Регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток (далее - ГСК) – это информационная база, которая включает в себя данные о потенциальных донорах. Национальный регистр доноров ГСК создан на базе Научно-производственного центра трансфузиологии в 2011 году. По состоянию на 2021 год численность доноров в Регистре превышает 7000 человек.

Аллогенная трансплантация ГСК является наиболее эффективным методом лечения заболеваний кроветворной системы. Трансплантация костного мозга проводится по принципу генетической совместимости донора и реципиента. Для трансплантации ГСК необходимо типирование на высоком разрешении по 5 локусам или 10 антигенам. Доноры Регистра протипированы по 5 локусам на высоком уровне разрешения, что соответствует рекомендациям Европейской

Федерации иммуногенетиков (EFI).

С каждым последующим шагом в продвижении трансплантологии и применением ГСК в практической медицине необходима крепкая законодательная база, для решения возникающих в ходе работы вопросов организационного характера, а также вопросов административно-правового аспекта.

Цель. Изучить применение термина «Гемопоэтические стволовые клетки» с точки зрения использования в национальном законодательстве, в период с 2015 по 2020 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения применения термина «гемопоэтические стволовые клетки» (далее – ГСК) в нормативно-правовых актах (далее - НПА) Республики Казахстан был проведен доскональный контент-анализ и типологизация нормативно-правовой базы РК. Основным источником поиска информации является интернет-ресурс <https://online.zakon.kz>, в котором можно найти достоверные источники законодательной базы РК (далее – база). В данной базе за 2015-2020 гг. было найдено 36 документов с упомина-

нием термина ГСК.

Среди 36 документов были изучены:

- Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения»;
- Постановление Правительства РК;
- Приказы Министерства здравоохранения (далее – МЗ РК);
- Клинические протоколы;
- Решение Евразийской экономической комиссии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данный обзор содержит в себе наиболее информативные нормативно-правовые акты, которые отображают развитие и использование ГСК.

Одним из самых значимых документов в системе здравоохранения РК является

Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» (далее – Кодекс), где освещаются вопросы использования ГСК, а также формирования Национального Регистра доноров костного мозга. Также Кодекс рассматривает возможности транспортировки биоматериалов, в частности ГСК (костного мозга) на территории Республики Казахстан [1].

В ходе работы наилучшим вариантом систематизации полученной информации из НПА, было разделение документов по группам, отраслям, годам, для понимания активности использования термина «гемопозитические стволовые клетки» в НПА, соответственно развития применения ГСК в системе здравоохранения РК (Таблица 1).

Таблица 1- Встречаемость термина «гемопозитические стволовые клетки» в НПА, 2015-2020 гг.

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Всего
Кодекс						1	1
Закон	1						1
Постановления Правительства	1						1
Приказы МЗ РК	2	1			4	4	11
Протокол заседаний ОКК				1			1
Решение	1						1
Инструкции/обзор/рекомендации	1	1					2
Клинический протокол	8	3	3		3		17
Дорожная карта			1				1
Всего	14	5	4	1	7	5	36

Таким образом, было выделено 4 направлений, связанных с использованием ГСК в законодательной базе РК:

1. Научно-практическое направление, которое касается применения ГСК в здравоохранении, определения требований и регламента использования ГСК в практике;
2. Логистика, направление, отвечающее за транспортировку ГСК, включающее в себя ввоз, вывоз биоматериала с террито-

рии и на территорию страны;

3. Медицинское направление, которое относится непосредственному применению ГСК в лечении тех или иных заболеваний, имеет своей составной частью клинические протоколы по лечению, а также проведению трансплантаций костного мозга.

Ниже представлен рисунок, иллюстрирующий развитие применения ГСК по вышеперечисленным направлениям (Рис. 1).

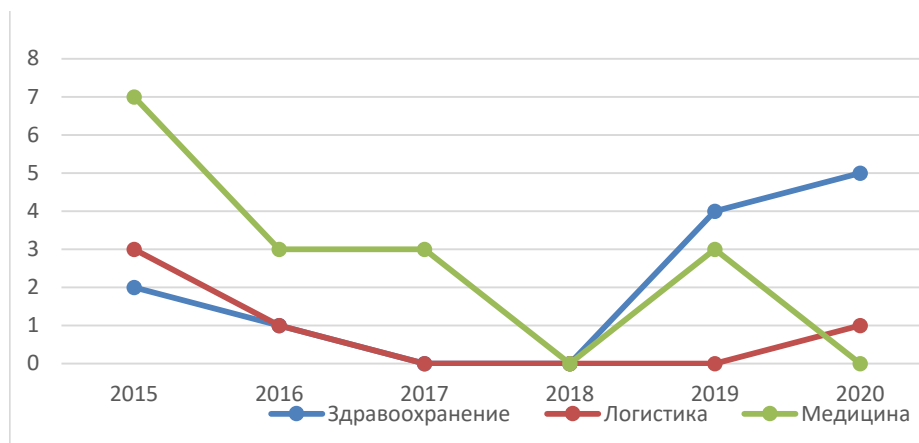


Рис. 1 - Применение термина «гемопоэтические стволовые клетки» по отраслевым направлениям, 2015-2020 гг.

Согласно Кодексу РК, для обеспечения трансплантации костного мозга (далее - ТКМ) формируется Регистр доноров костного мозга (далее - Регистр). Регистр занимается поиском и активацией доноров, ведением базы данных о потенциальных донорах костного мозга [1].

В Приказе и.о. Министра здравоохранения РК от 27 октября 2020 года №КР ДСМ-159-2020 «Об утверждении правил определения иммунологической совместимости тканей при трансплантации органов (части органа) и (или) тканей (части тканей) и положения о деятельности НЛА-лаборатории» указывается, что Регистр формируется для реципиентов не имеющих родственных доноров. Результаты первичного типирования включаются в базу данных Регистра. Если по истечению поиска для конкретного пациента донор в Регистре найден, с его согласия проводится повторное, подтверждающее типирование на высоком уровне разрешения [2].

Согласно Приказу Министру здравоохранения РК от 2 октября 2020 года №КР ДСМ-113/2020 «Об утверждении требований к медицинскому освидетельствованию доноров, безопасности и качеству при производстве продуктов крови для медицинского применения», гемопоэтические стволовые клетки собираются посредством цитафереза [7].

После проведенной ТКМ реципиенту требуется определить донорский химеризм для установления качества приживления трансплантата. Результат выражается в процентном соотношении [4].

По Решению Коллегии Евразийской экономической комиссии № 30 2015 года (с изменениями на 2021 год) экспорт и выпуск ГСК и других биоматериалов осуществляется на основании заключения, представленном таможенному органу от государства-члена [10].

В 2020 году вышел приказ Министра здравоохранения РК от 3 ноября 2020 № КР ДСМ-177/2020 «Об утверждении правил выдачи заключений разрешительных документов на ввоз на территорию Республики Казахстан из государств, не являющихся членами Евразийского экономического союза, и вывоз с территории Республики Казахстан в эти государства образцов биологических материалов человека, гемопоэтических стволовых клеток, костного мозга, донорских лимфоцитов в целях проведения неродственной трансплантации, половых клеток и эмбрионов», согласно которому ввоз и вывоз ГСК на территорию и с территории РК странами, не являющимися членами Евразийского экономического союза, осуществляется согласно заключению, которое выдается электронно на портале «Электронного Правительства». Данный

разрешительный документ действителен для единоразового пользования [2].

Также, при изучении нормативно-правовой базы были обнаружены клинические протокола, связанные с применением ГСК. Условно можно разделить их на две группы:

1. Клинические протокола, относящиеся к протоколам медицинского вмешательства, связанные с проведением аутологичной трансплантации у детей и взрослых, аллогенной родственной, гаплоидентичной трансплантацией у взрослых и детей [14].

2. Клинические протокола диагностики и лечения заболеваний, связанных онкогематологическими заболеваниями [15].

Все клинические протокола были одобрены Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг.

ВЫВОДЫ

При исследовании нормативно-правовой базы РК за период 2015-2020 гг. было выявлено, что термин «гемопозитические стволовые клетки» в среднем встречался в 6 документах за год, наибольшее упоминание о ГСК приходится на 2015 год – 14 документов, а наименьшее на 2018 год – 1 документ.

Наибольшая активность упоминания о ГСК приходится на клинические протоколы, что свидетельствует об активном использовании ГСК в диагностике и лечении кроветворных заболеваний, а также проведениях трансплантаций костного мозга в нашей стране.

Гемопозитические стволовые клетки также часто упоминаются в Приказах МЗ РК, касающихся транспортировки ГСК, требованиями к работе с ГСК для лабораторий типирования, что также говорит о том, что ГСК активно стало применяться на практике.

Однако, для дальнейшего развития применения ГСК в медицине и трансплантаций костного мозга требуется дальнейшее улучшение качества законодательной базы использования гемопозитических стволовых клеток.

Литература

1. Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI «О здоровье народа и системе здравоохранения» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 24.06.2021 г.) .

2. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 октября 2020 года № ҚР ДСМ-159/2020 «Об утверждении правил определения иммунологической совместимости тканей при трансплантации органов (части органа) и(или) тканей (части ткани) и положения о деятельности НЛА-лаборатории».

3. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 апреля 2019 года № ҚР ДСМ-21 «Об утверждении Положения об НЛА-лаборатории».

4. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 октября 2020 года № ҚР ДСМ-113/2020 «Об утверждении требований к медицинскому освидетельствованию доноров, безопасности и качеству при производстве продуктов крови для медицинского применения».

5. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 октября 2020 года № ҚР ДСМ-159/2020 «Об утверждении правил определения иммунологической совместимости тканей при трансплантации органов (части органа) и(или) тканей (части ткани) и положения о деятельности НЛА-лаборатории».

6. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21 апреля 2015 года № 30 «О мерах нетарифного регулирования» (г. Москва) (с изменениями и дополнениями по состоянию на 15.06.2021 г.).

7. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 3 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-177/2020 «Об утверждении правил выдачи заключений (разрешительных документов) на ввоз на территорию Республики Казахстан из государств, не являющихся членами Евразийского экономического союза, и вывоз с территории Республики Казахстан в эти государства

образцов биологических материалов человека, гемопоэтических стволовых клеток, костного мозга, донорских лимфоцитов в целях проведения неродственной трансплантации, половых клеток и эмбрионов».

8. Клинический протокол медицинского вмешательства «Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей» (одобрено Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития РК от 15 сентября 2017 года протокол № 27).

9. Клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства «Аутологичная трансплантация костного мозга» (Рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗСР РК от 9 июля 2015 года № 6).

10. Клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства «Аллогенная родственная трансплантация костного мозга» (рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗСР РК от 9 июля 2015 года № 6).

11. Клинический протокол оперативного и диагностического вмешательства «Гаплоидентичная трансплантация костного мозга» (рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗСР РК от 9 июля 2015 года № 6).

12. Клинический протокол медицинского вмешательства «Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей» (одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития РК от 15 сентября 2017 года протокол № 27).

13. Клинический протокол диагностики и лечения «Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования» (одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг

Министерства здравоохранения РК от 3 октября 2019 года протокол № 74).

14. Клинический протокол диагностики и лечения «Хронический лимфолейкоз» (рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗСР РК от 9 июля 2015 года № 6).

15. Клинический протокол диагностики и лечения «Множественная миелома» (рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗСР РК от 9 июля 2015 года № 6).

16. Клинический протокол диагностики и лечения «Острый миелобластный лейкоз у взрослых» (рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗСР РК от 9 июля 2015 года № 6).

17. Клинический протокол диагностики и лечения «Острый лимфобластный лейкоз у взрослых» (рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗСР РК от 9 июля 2015 года № 6).

18. Клинический протокол диагностики и лечения «Индолентные В-клеточные лимфомы у взрослых» (одобрен объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития РК от 29 сентября 2016 года протокол № 12).

19. Клинический протокол диагностики и лечения «Саркомы Юинга» (одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития РК от 13 июля 2016 года протокол № 8).

20. Клинический протокол диагностики и лечения «В-крупноклеточные лимфомы у взрослых» (одобрен объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития РК от 29 сентября 2016 года протокол № 12).

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

УДК 618.198-006.6:616.5-033.2-073.524

**СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ
ФЛУРОСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ
ТЕРПИЯСЫНЫҢ ЕРЕКШКЛІКТЕРІ**

В.В. Бенберин¹., Н.А.Шаназаров^{1,2}, Р.И. Рахимжанова², Д.Е.Туржанова²

¹Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы
Медицина орталығының ауруханасы, Нұр-Сұлтан қаласы,
²«Астана медицина университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қаласы.

Түйіндеме: Фотодинамикалық терапияның және флуоресцентті диагностиканың сүт безі қатерлі ісіктерінің тері метастаздарына шалдыққан науқастардағы мүмкіндігін бағалау. Зерттеуге сүт безі қатерлі ісіктерінің тері метастазалары бар 29 науқас қатысты. Фотосенсибилизатор ретінде фотолон қолданылды. Терішілік метастаздарды емдеу нәтижелері ем аяқталғаннан кейін 1-2-3 айдан кейін бағаланды. Зерттеу нәтижесінде фотодинамикалық терапияның және флуоресцентті диагностиканың сүт безі қатерлі ісіктерінің тері метастаздарына шалдыққан науқастарда жоғары мүмкіндік көрсетті.

Түйін сөздер: сүт безі қатерлі ісігі, тері метастазы, флуоресцентті диагностика, фотодинамикалық терапия

Аннотация. ОСОБЕННОСТИ ФЛУРОСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЖИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. В.В. Бенберин¹., Н.А.Шаназаров^{1,2}, Р.И. Рахимжанова², Д.Е.Туржанова²

Оценка возможности фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики у пациентов с метастазами рака молочной железы. В исследовании приняли участие 29 пациентов с кожными метастазами рака молочной железы. В качестве фотосенсибилизатор использовался фотолон. Результаты лечения внутрикожных метастазов оценивались через 1-2-3 месяца после окончания лечения. Исследование показало высокую возможность фотодинамической терапии и флуоресцентной диагностики у пациентов с кожными метастазами рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, кожные метастазы, флуоресцентная диагностика, фотодинамическая терапия.

Summary. FEATURES OF FLUOROSCENCE DIAGNOSTICS AND PHOTODYNAMIC THERAPY IN BREAST CANCER SKIN METASTASIS.

V.V. Benberin¹, N.A. Shanazarov^{1,2}, R.I. Rakhimzhanova², D.E. Turzhanova²

Evaluation of the possibility of photodynamic therapy and fluorescence diagnostics in patients with breast cancer metastases. The study involved 29 patients with skin metastases of breast cancer. Photolon was used as a photosensitizer. The results of the treatment of intradermal metastases

were assessed 1-2-3 months after the end of treatment. The study showed a high possibility of photodynamic therapy and fluorescence diagnostics in patients with skin metastases of breast cancer.

Keywords: breast cancer, skin metastases, fluorescence diagnostics, photodynamic therapy

КІРІСПЕ

Дүние жүзінде сүт безінің қатерлі ісігі (СБҚІ) сырқаттанушылығы жылдан жылға өсіп келеді, әйелдер популяциясы арасында онкологиялық аурулар құрылымында жетекші орын алуда. Болжам бойынша 2050 жылы СБҚІ сырқаттанушылығы дүние жүзінде 3,2 млн. адамға жетеді [1]. Біздің мемлекетімізде де, статистикалық мәліметтерге жүгінсек, елімізде 2018 жылы 4648 науқастың алғаш рет сүт безі обырымен ауырғаны анықталды, ауруға шалдыққан науқастардың жалпы саны 36817 құрады. Әйелдердің онкологиялық аурулары құрылымында барлық онкологиялық аурулардың 14,4%-ын құрады [2].

Қазіргі уақытта СБҚІ емдеудің дәстүрлі әдістері үнемі жетілдіріліп отырады, соған карамастан рецидивтер мен метастаздардың ықтималдығы сақталады [3]. Бұл химиялық және сәулелік терапияға төзімділікпен байланысты түсіндіреді [4].

Осы санаттағы науқастарды емдегеннен кейін кездесетін күрделі мәселелердің бірі - операциядан кейінгі кезеңде тері ішілік және тері асты аймақтық метастаздардың пайда болуы. СБҚІ тері метастаздарын емдеу үлкен қиындық тудырады, өйткені бұл ошақтар одан әрі метастазданудың негізі болып табылуы мүмкін.

Теріге метастаздалу жиілігі бойынша СБҚІ тек меланомадан кем түседі. 30% жағдайда алғаш рет анықталған сүт безі обыры теріге метастазданумен бірге жүреді [4].

Клиникалық ағымының ерекшелігі, метастаздардың ошақтануы және олардың саны осы топтағы науқастардың емдеу тактикасын таңдауды анықтайды. Дәстүрлі емдеу әдістерін қолдану кезінде, мысалы, операциялық тәсіл, сәулелік терапия, хими-

ялық терапия және гормонотерапия сияқты әдістерді қолданғанда, соңғылардың оң жақтарын да, сонымен қатар кемшіліктерін де (аурудың қайталануы) бөліп көрсетуге болады.

Жоғарыда жазылған әдістемелердің жалпы кемшілігі - операция жүргізу кезінде ісік ошағын алып тастаудың толықтығын бақылауға мүмкіндік беретін сенімді критерийлердің болмауы [5].

Бұл СБҚІ кезінде тері метастаздарын емдеудің дәстүрлі әдістері барлық жағдайда оң әсер бермейді. Бұл емдеудің басқа әдістерін іздеу қажеттілігін тудырады, солардың бірі фотодинамикалық терапия (ФДТ) болып табылады.

Метастаздарды және СБҚІ рецидивін сәтті емдеу үшін теріге жайылған жасырын метастаздарды уақтылы диагностикалау маңызды. Бұл тұрғыда диагностиканың ең тиімді әдісі флуоресцентті диагностика (ФД) болып табылады. Бұл ісіктің шекарасын анықтауға мүмкіндік беретін визуализация мүмкіндігімен байланысты және осылайша патологиялық процестің жасырын ошақтарын анықтауға мүмкіндік береді.

ФДТ ісік жасушаларының қайтымсыз зақымдануын шақырып, олардың некрозы мен апоптозын тудырады, ол фотохимиялық реакцияның нәтижесі болып табылады. ФДТ әдісі үш компоненттен тұрады – жарық белсендірілетін ФС, жарықтың арнайы көзі мен синглетті оттегі [6]. Әдісті қолданудың негізінде- сау тіндерге қарағанда, жасушалардың белгілі бір ФС таңдап жинауы жатады [7]. ФС жарықпен жұтқан жасушалар сәулеленгенде, спектр ФС сіңірудің спектральды құрамына сәйкес келеді, ісік жасушаларында фотохимиялық реакция болады. Соңғының нәтижесінде ісік жасушаларында цитотоксикалық белсенділігі бар

субстанциялар пайда болады, олардың әсері ісіктің некрозына алып келеді [8].

Алғашқы клиникалық практикаға енгізуден бастап қазіргі уақытқа дейін ФД және ФДТ қолдануға қатысты көптеген ғылыми жарияланымдар жазылды, олар әртүрлі аурулар, оның ішінде онкология ауруы кезінде оларды қолдану әдістерін, технологияларын баяндайды, жетістіктерімен бөліседі [9].

МАҚСАТЫ. Фотодинамикалық терапияның және флуоресцентті диагностиканың сүт безі қатерлі ісіктерінің тері метастаздарына шалдыққан науқастардағы мүмкіндігін бағалау.

ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Жұмыс 2016-2021 жылдар аралығында ШЖҚ «Қазақстан Республикасы Президенті Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы» РМК фотодинамикалық терапия орталығында орындалды. Зерттеуге 29 науқас қатысты, барлықтары СБҚІ тері метастаздары ауруына шалдыққан. Науқастардың жасы 24-тен 79 жас аралығында, орташа жасы $52,73 \pm 2,11$ ж.

ФД және ФДТ әдістері фотосенсибилизатор; 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамы; «ЛЭСА-01-Биоспек» лазерлі электронды-спектрлі қондырғы; «Лахта-Милон» аппараты; «Латус-Фара» аппараттары арқылы жүзеге асты.

ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ТАЛҚЫЛАУ

СБҚІ тері метастаздарына шалдыққан науқастардың (n=29) барлығына ФД жүргізілді, бұл диагностикалық әдістің негізгі мақсаты көзге көрінбейтін жасырын тері зақымдалуларын анықтау. Зерттеу нәтижесінде көзге көрінетін тері метастаздарының жалпы ауданы 8765 см², ал көрінбейтін тері зақымдануларының ауданы 2127 см² болды. 12UVLed диагностикалық ультракүлгін жарықшамы ақ жарықта теріні тексеруден гөрі терінің зақымдануын 24% анықтады. СБҚІ кезіндегі тері зақымдануының шынайы

ауданы 10 892 см² құрады. СБҚІ тері метастаздарының шынайы ауданын анықтау арқылы терапияның тиімділігін жоғарлатуға мүмкіндік береді.

Емдеу кезінде 21 (70%) науқаста тек терішілік метастаздар болды, ал 8 (30%) науқаста терінің зақымдануынан басқа басқа мүшелерде метастаздар болды. СБҚІ анықтағаннан бері теріде метастаздардың пайда болу уақыты 2,5 -тен 11 жасқа дейін өзгерді және орташа есеппен $5,88 \pm 1,43$ г құрады 1 см -ге дейінгі тері метастаздарының мөлшері 8% құрады; 1,1 -ден 2,5 см -ге дейінгі тері метастаздық зақымдану мөлшері 72% құрады.

Фотосенсибилизатор енгізілгеннен кейін 2,5 сағат ішінде Лахта-Милон аппаратында тамыр қуысына лазерлік сәулелендіру 0,2 Вт және әсер ету уақыты 30 минут құрады. ФДТ көрсеткіштері жалпы науқастың жағдайына және терінің зақымдану көлеміне байланысты жеке есептелді.

Барылығы 523 тері метастазалық ошаққа ФДТ жүргізілді. Сәулелену тері ауданы 2 -ден 1400 см² -ге дейін, тері метастаздардың саны - 1 -ден 29 -ға дейін, қуат тығыздығы - 0,11 -ден 0,60 Вт / см² -ге дейін, шығыс қуаты - 0,3 -тен 2 Вт -қа дейін, энергия тығыздығы - -дан 300 -ден 600 Дж/см² аралығында болды. Терішілік метастаздарды емдеу нәтижелері ем аяқталғаннан кейін 1-2-3 айдан кейін бағаланды, келесі көрсеткіштер көрсеті: 523 (100%) ошақтың ішінде, толық регрессия 31,2% (n = 163) жағдайда, ішінара регрессия-42,83% (n = 224), тұрақтандыру - 19,5% -да (n = 102), прогрессия - 6,47% -да (n = 34).

Ішінара регрессияның жоғары пайызда болуы пациенттерде үлкен көлемді метастаздық ісіктердің болуымен және олардың жұмсақ тіндерде терең орналасуымен түсіндіріледі, бұл ФДТ қажетті мөлшерін және лазерлік сәулеленудің ісік түйініне дәл әсерін анықтауды қиындатады. Клиникалық түрде пациенттер әл-ауқаттың, ұйқының және тәбеттің айтарлықтай жақсарғанын атап өтті.

ҚОРЫТЫНДЫ

Осы жүргізілген зерттеу нәтижесінде ФД және ФДТ әдісі СБҚІ кезінде тері метастаздары бар науқастарда тері жасырын зақымдануларын диагностикалауда және емдеуде тиімді әдістердің бірі болып табылатындығы туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Жоғарыда аталған диагностика және терапия әдістерін медициналық ұйымдарда, клиникалық тәжірибеде қолдану арқылы осы санаттағы науқастардың өмір сүру сапасын жақсартуға болады.

Әдебиеттер

1. 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;

2. Сборник КазНИИОиР «Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год (статистические и аналитические материалы)» – Алматы, 2019.

3. Barrera-Rodriguez R, Fuentes JM. Multidrug resistance characterization in multicellular tumour spheroids from two human lung cancer cell lines. *CancerCellInternational*. 2015;15:47.

4. Chen Z, Shi T, Zhang L, Zhu P, Deng M, Huang C, Hu T, Jiang L, Li J.

Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC)

family in multidrug resistance: a review of the past decade. // *Cancer Letters*. 2016;370:153–64.

5. Е. В. Филоненко, *Физические методы в лечении больных раком кожи. Медицинская помощь №2 2012. 100-105с.*

6. Ji C., Gao Q., Dong X. et al. A size-reducible nanodrug with an aggregation-enhanced photodynamic effect for deep chemophotodynamic therapy. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2018. – Vol. 57. – P. 11384–11388.

7. Cheng Y., Cheng H., Jiang C. et al. Perfluorocarbon nanoparticles enhance reactive oxygen levels and tumour growth inhibition in photodynamic therapy. // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 878.

8. Шаназаров Н.А., Ахетов А.А., Сейдалиев Н.К. Первый опыт применения фотодинамической терапии в Казахстане // *Biomedical Photonics*. – 2017. – Специальный выпуск: Материалы VI Всероссийской конференции с международным участием «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика» Ростов на Дону 14-16 сентября 2017. – С.37-38.

9. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е. Фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы (обзор литературы). *Biomedical Photonics*. 2019;8(3):36-42. <https://doi.org/10.24931/2413-9432-2019-8-3-36-42>.

УДК 616-006.88

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОИЗВОДНЫМИ 5-АЛК ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТКИ С ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ

¹Зинченко С.В., ¹Галиев И.З., ²Шаназаров Н.А.

¹ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

²Больница Медицинского центра УДП РК, г. Нур-Султан, Казахстан

Аннотация. В данной работе показана эффективность применения производных 5 АЛК для флуоресцентной визуализации гиперплазированных и аденоматозно трансформированных ПЩЖ и пациентки с третичным гиперпаратиреозом, визуализация паращитовидных желез до оперативного лечения не была проведена в полном объеме по причине тяжести состояния пациентки и наличии противопоказаний для проведения йодконтрастных исследований.

Ключевые слова: третичный гиперпаратиреоз, флуоресцентная диагностика, паращитовидная железа, паратиреоидэктомия.

Summary. A CLINICAL CASE OF THE USE OF FLUORESCENT DIAGNOSTICS WITH 5-ALA DERIVATIVES IN THE SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH TERTIC HYPERPARATHYROIDISM. Zinchenkos.V., Galiev I.Z., Shanazarov N.A.

This paper shows the effectiveness of the use of 5 ALA derivatives for fluorescent imaging of hyperplastic and adenomatous transformed pancreas and a patient with tertiary hyperparathyroidism, the visualization of the parathyroid gland before surgical treatment was not carried out in full due to the severity of the patient's condition and the presence of contraindications for iodine contrast studies.

Keywords: tertiary hyperparathyroidism, fluorescent diagnostics, parathyroid gland, parathyroidectomy.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема вторичного и третичного гиперпаратиреоза до настоящего времени не утратила своей актуальности. Хроническая гиперфункция паращитовидных желез, обусловленная автономно функционирующими опухолями при первичном гиперпаратиреозе и викарной гиперплазией с последующей автономизацией и опухолевой трансформацией паращитовидных желез (ПЩЖ) при вторичном и третичном гиперпаратиреозе (ГПТ) у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, является одной из важнейших проблем клинической нефрологии и эндокринологии. Полное и радикальное удаление трансформированных паращитовидных желез с одномоментной свободной реплантацией неизменной части обеспечивает восстановление фосфорно-кальциевого обмена. Радикальные операции с одномоментной реимплантацией обеспечивают возможность исключения рецидивов гиперпаратиреоза, высокие показатели качества жизни пациентов. При этом следует акцентировать внимание на том, что после хирургического вмешательства и исследова-

ния извлеченной паращитовидной железы нормальная ткань этой железы возвращают вновь пациенту посредством хирургического вмешательства, что способствует нормализации фосфорно-кальциевого обмена у пациента.

Однако вопросы удаления с последующей аутологичной трансплантацией паращитовидных желез связаны для специалистов с рядом затруднений, первое из которых - это сложность обнаружения и точного выделения всего объема паращитовидных желез в связи с их малыми размерами (менее, чем 6×3×1,5 мм), схожей структурой с окружающими тканями (щитовидная железа, лимфатические узлы и жировая ткань) и сложным анатомическим расположением.

Так, обычно паращитовидные железы располагаются непосредственно на задней поверхности долей щитовидной железы, однако в ряде случаев они могут быть расположены нетипично. Кроме того, зачастую паращитовидные железы «погружены» в ткань щитовидной железы, что также затрудняет их визуализацию.

Существует множество способов дооперационной визуализации паращитовидных желез (ПЩЖ). Так, например, широко известны способы определения ПЩЖ путем проведения ультразвукового исследования. Однако, как отмечают Е.В. Эпштейн и С.И. Матяшук в Атласе-руководстве по ультразвуковому исследованию щитовидной железы (Глава 7. Паращитовидные железы, стр.97, 2017г.), проблема визуализации паращитовидных желез при ультразвуковом исследовании заключается даже не в их малых размерах, а в том, что нет никакой разницы в эхогенности щитовидной железы и паращитовидных желез. В Клиническом руководстве по ультразвуковой диагностике под ред. В.В.Митькова (4 том, стр.120) также указывается на невозможность визуализации нормальной околощитовидной железы даже высокочастотными датчиками в связи с малыми размерами и экоструктурой, не отличающейся от экоструктуры щитовидной железы. Диагностическая точность эхографии в отношении паращитовидных желез по данным В.В. Митькова и Н.С. Игнашина составляет 65-75%. Кроме того, ультразвуковое исследование ПЩЖ не может быть использовано для интраоперационного их определения, что делает этот метод недостаточно эффективным для интраоперационной идентификации паращитовидных желез.

Предложенный способ интраоперационного гамма-сканирования с радиофармпрепаратом технетрилом (Norman J. Minimally Invasive Radioguided Parathyroidectomy: An Endocrine Surgeon's Perspective // J. Nucl. Med. 1998. V.39. P.15-24). В предоперационном периоде пациенту вводится внутривенно технетрил, а во время операции хирург локализует ПЩЖ путем сканирования портативным стерильным гамма-датчиком. Однако данный способ не позволяет визуализировать ПЩЖ в 29% случаев при первичных операциях и в 56% случаев при повторных вмешательствах, требует дорогостоящего оборудования и

сопровождается значительной лучевой нагрузкой, что делает этот метод недостаточно эффективным для интраоперационной визуализации паращитовидных желез.

Методика визуализации ПЩЖ с использованием внутривенной инфузии раствора метиленового синего в предоперационном периоде с развитием синего окрашивания ПЩЖ (Klopper P., Moe R.E. Demonstration of parathyroids during surgery in dog with preliminary reports of results in some clinical cases // Surgery. 1966. V.59. P.1101). Однако метиленовый синий окрашивает только 46% неизмененных ПЩЖ [Kuriloff D.B., Sanbom K.V. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion. // Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004. V.131. N 5. P.616-622], кроме того известно, что его использование может приводить к развитию острых неврологических нарушений после операции [Bradley K.W., Cameron A.J.D., Rhea Liang et al. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review // Canadian J. Anest. 2008. V.55. P.36-41. Sweet G., Methylene blue - associated encephalopathy // J. Am. Coll. Surg. 2007. V.204. N 3. P.454-458], вследствие чего этот метод также является недостаточно эффективным и небезопасным для интраоперационной визуализации паращитовидных желез.

Способ, описанный в изобретении РФ по патенту №2458689 (Чиссов В.И. с соавт., 2012г.), предлагает интраоперационную идентификацию паращитовидных желез, включающий пероральное введение раствора 5-аминолевулиновой кислоты до начала операции и проведение операции при облучении операционного поля поляризованным синим светом с использованием эндоскопа с системой фильтров для регистрации флуоресценции, отличающийся тем, что 5-аминолевулиновую кислоту вводят однократно за 120 мин до начала операции в дозе 30 мг на кг массы тела; при выявлении флюоресцирующих участков в

области облучаемых тканей осуществляют тонкоигольную биопсию из всех участков флюоресценции и проводят срочное цитохимическое исследование; при цитохимическом подтверждении обнаружения ткани паращитовидных желез производят удаление ткани щитовидной железы с сохранением всех выявленных ПЩЖ.

Однако указанный способ также не лишен ряда недостатков. Так, поскольку 5-аминолевулиновая кислота способна накапливаться в любых тканях с повышенным метаболизмом, коими являются гиперплазированные и адноматозно трансформированные паращитовидные железы, это не требует высоких доз препарата. Кроме того, точное соблюдение временного интервала в 120 минут после введения 5-аминолевулиновой кислоты в целях создания более яркого «свечения» тканей с повышенным метаболизмом и короткий интервал сохранения визуальной оптической концентрации не способствуют прецизионности проводимого хирургического вмешательства (Зинченко С.В. с соавт., 2020г.).

Неудачи оперативного вмешательства обычно связаны со сложностями поиска околощитовидных желез на шее и в средостении. Для повышения эффективности операций и снижения риска послеоперационного гипопаратиреоза были предложены различные методы предоперационного выявления ПЩЖ, среди которых в последние годы наибольшее признание получили неинвазивные методы топической диагностики.

Предоперационная диагностика не всегда позволяет точно определить локализацию и количество увеличенных ПЩЖ, что существенно затрудняет их интраоперационную визуализацию. Применение интраоперационного мониторинга паратгормона, гистологической экспресс-диагностики значительно удлиняет продолжительность операции, удорожает их стоимость, ограничивает возможность их выполнения вне специализированных центров, при этом, не

решая основной задачи: облегчения поиска и визуализации ПЩЖ, расположенных в нетипичном месте. Весь этот спектр проблем обуславливает актуальность предлагаемого исследования.

Цель данного исследования – оценка эффективности применения 5 АЛК в качестве фотосенсибилизатора при интраоперационной флуоресцентной визуализации ПЩЖ у пациентов вторичным и третичным гиперпаратиреозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациентка Д., 26 лет, является инвалидом детства по врожденной хондродисплазии, в сентябре 2008 года диагностирована почечная недостаточность, начат гемодиализ. С первых сеансов отмечены высокие показатели уровня паратгормона (ПТГ) на уровне 1500 – 2000 пг/мл. Получала мимпару 80 мг длительно, в 2010г. пересадка донорской почки, в 2014г. отторжение гетеротрансплантата, с этого момента по настоящее время на программном гемодиализе. Показатели ПТГ до 2500-3000 пг/мл. от приема мимпары и аналогов воздерживается по причине выраженной тошноты и рвоты после приема препарата. Под наблюдением с Центре эндокринологии и эндокринной хирургии МСЧ КФУ с июня 2021г. Все попытки визуализации ПЩЖ их ортотопической локализации, либо дистопии не привели к однозначным результатам. Сцинтиграфия с технетрилом – данных за аденомы ПЩЖ нет, дистопии нет. УЗИ ПЩЖ – визуализируются по задней поверхности схожи по структуре с ПЩЖ образования 8x5 мм слева и 5x6 мм справа. РКТ органов шеи, средостения и ОГК проведена без контрастирования из-за ХПН. В динамике уровень паратгормона не снижался. Учитывая сложившуюся ситуацию, после полного объяснения пациентке и с ее информированного согласия, было принято решение об оперативном лечении с применением аласенса (производное 5-АЛК) для интраоперационной визуализации ПЩЖ.

При обращении общее состояние относительно удовлетворительное, жалобы на слабость, утомляемость. Локальный статус: шея деформирована за счет выраженного кифосколиоза, дополнительные объемные образования не определяются. Введен аласенс из расчета 1,5 г per os, за 3,0 часа до операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В условиях общей анестезии разрезом кожи по Кохеру послойно обнажена ЩЖ, мобилизована левая доля, в процессе которой отмечено выраженное венозное полнокровие из-за наличия артерио-венозной фистулы, и как следствие повышенная кровоточивость, затруднявшая визуализацию (рисунок 1). В УФ свете длиной волны 395-400 нм выполнена визуализация предполагаемой локализации ПЩЖ, выявлено образование 10x8x6 мм алого цвета (накопленный в ПЩЖ аласенс в свете этой длины волны флуоресцирует алым светом), окружающие ткани темно-фиолетового цвета (рисунок 2), последняя удалена, при срочной гистологии аденома ПЩЖ, при дальнейшей ревизии в дневном и поляризованном свете структур схожих на ПЩЖ не выявлено. Аналогичные манипуляции выполнены справа, визуализирована 2-ая ПЩЖ 6x7x8 мм, удалена (рисунок 3,4).



Рис. 1 - Выраженное венозное полнокровие щитовидной железы из-за наличия артерио-венозной фистулы для гемодиализа. Визуализация крайне затруднена.



Рис. 2 - Мобилизованная левая доля щитовидной железы с флуоресцирующей паращитовидной железой.

Мобилизована паратрахеальная клетчатка в проекции предполагаемой ортотопической локализации ПЩЖ – достоверных признаков не выявлено. Паратрахеальная клетчатка удалена отдельными блоками справа и слева, передана для планового гистологического исследования. Решено ограничиться выполненным объемом операции.

Послеоперационный период протекал без особенностей, в период нахождения на койке получала гемодиализ в условиях МСЧ КФУ. На следующий день после операции показатели ионизированного кальция крови несколько обнадружили, 0,9 ммоль/л, контроль ПТГ на 2-е сутки 2439 пг/мл. Гистологическое заключение № 1), 2) – аденомы ПЩЖ, 3), 4) в паратрахеальной клетчатке единичные лимфоузлы, жир, паратиреоидной ткани не обнаружено. На 4-ые сутки пациентка выписана для амбулаторного лечения с рекомендациями контроля ПТГ ч\з 2 нед.

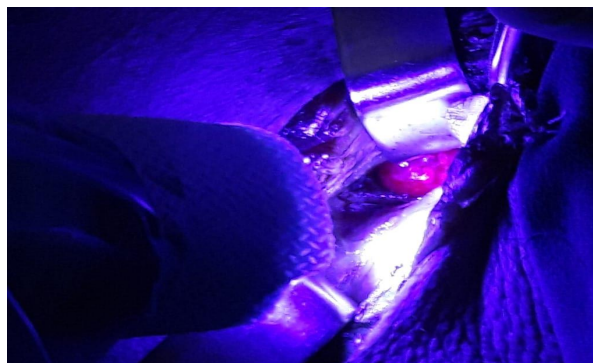


Рис. 3 - Мобилизованная правая доля щитовидной железы с флуоресцирующей паращитовидной железой.



Рис. 4 - Правая паращитовидная железа продолжает флуоресцировать после удаления

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай наглядно демонстрирует сложности, которые регулярно встречаются в клинической практике эндокринных хирургов, занимающихся проблемами вторичного и третичного ГПТ. Объяснение тактических и стратегических ошибок, допущенных при лечении пациентки Д., на наш взгляд, абсолютно банальны и касаются лишь организационных и технических проблем:

1. За период оперативной активности в лечении пациентов с ГПТ отмечено, что СГ с технетрилом помогает в визуализации ортотопических аденом лишь в 50-60% случаев. Очень часто, даже при наличии УЗ подтверждения увеличения ПЩЖ СГ мы не наблюдали повышенного накопления РФП в проекции ПЩЖ.

2. Пациенты, находящиеся на программном гемодиализе, не прикрепленные территориально к МСЧ КФУ не имеют возможности в рамках ОМС провести дополнительные исследования (РКТ с контрастированием, МРТ, адекватное УЗИ ПЩЖ), что крайне затрудняет их дообследование.

3. Другие стационары города и республики, не ориентированные на лечение ВГПТ и ТГПТ, в плане описания и топирования патологического процесса далеки от желаемого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая выше изложенное, следует заключить, что выполнение радикальных операций у пациентов с ВГПТ, ТГПТ следует выполнять при совершенно четком и согласованном представлении:

1. о характере консервативной терапии, ее эффективности и продолжительности;

2. о показателях уровня ПТГ, кальция и фосфора крови;

3. о локализации, как минимум, 4-х ПЩЖ, подтвержденных СГ, УЗИ, РКТ при необходимости;

4. о локализации дистопированной ПЩЖ, определяющей оперативный доступ.

При наличии всей этой информации, имеющей однозначную трактовку, можно планировать оперативное лечение пациентов после совместного обсуждения с нефрологами и эндокринологами о характере послеоперационного лечения.

Следует отметить, что лечебное учреждение, где проводится лечение данной категории пациентов, должно обладать достаточной материально-технической базой, предполагающих выполнение исследования уровня электролитов (Са, Р, К, Na), паратормона, срочного гистологического и цитологического исследований, интраоперационной визуализации ПЩЖ.

Литература

1. Bilyalov, A.I., Shanazarov, N.A., Zinchenko, S.V. *Photodynamic Therapy as Alternative Method of Treatment of Metastatic Ovarian Cancer with Many Recurrence: Case Report. BioNanoSci.* (2020). P.807-810. <https://doi.org/10.1007/s12668-020-00749-7>

2. Эпштейн Е.В. Учебный атлас «Ультразвуковое исследование щитовидной железы. Атлас-руководство»/ Е.В. Эпштейн, С.И. Матящук// - Киев изд. 2-е, 290 иллюстр, 2004.- 382 с.

3. Митьков В.В. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике*/ В.В. Митьков. – Москва, 2005.- Т.4, - с. 120.

4. Norman J. *Minimally Invasive*

Radioguided Parathyroidectomy: An Endocrine Surgeon's Perspective/ J. Norman // J. Nucl. Med.. - 1998. -V.39. - P.15-24.

5. *Klopper P. Demonstration of parathyroids during surgery in dog with preliminary reports of results in some clinical cases / P. Klopper, R.E. Moe // Surgery. - 1966. -V.59. -P.1101.*

6. *Kuriloff D.B., Sanbom K.V. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion/ D.B. Kuriloff, K.V. Sanbom // Otolaryngol. Head Neck Surg. -2004. -V.131. N 5. -P.616-622.*

7. *Bradley K.W. Serotonin syndrome following methylene blue infusion during parathyroidectomy: a case report and literature review/ K.W. Bradley, A.J.D. Cameron., Liang Rhea et al. // Canadian J. Anest. - 2008. - V.55. - P.36-41.*

8. *Sweet G., Methylene-blue - associated*

encephalopathy/ G. Sweet, S. Standiford // J. Am. Coll. Surg. - 2007. - V.204. N 3. - P.454-458.

9. *Способ интраоперационного определения паращитовидных желез / В.И. Чиссов, И.В. Решетов, А.К. Голубцов, Е.В. Филоненко, Ф.Е. Севрюков, О.П. Крехно, Е.А. Кирпа // - № 2458689, заявл. 28.03.2011; опубл. 20.08.2012, Бюл.№21.*

10. *Способ интраоперационной идентификации гиперплазии и опухолей паращитовидных желез у пациентов с первичным, вторичным и третичным гиперпаратиреозом для адекватной паратиреоидэктомии / С.В. Зинченко, И.З. Галиев, Р.М. Минабутдинов, И.Г. Алиев, А.И. Булялов, Р.Ш. Вахитова. - № 2019142608; заявл. 28.03.2011; опубл. 23.06.2020, Бюл.№18.*

УДК 616-006.63

РОЛЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАПУЩЕННЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ РАКА КОЖИ

¹Бенберин В.В., ^{1,2}Шаназаров Н.А., ²Рахимжанова Р.И.,
¹Ташпулатов Т.Б., ³Налгиева Ф.Х., ¹Ахметов К.Р., ²Туржанова Д.Е.

¹РГП «Больница Медицинского центра УДП РК»
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

²НАО «Медицинский Университет Астана»

³ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр акимата города Нур-Султан»

Аннотация. В результате анализа полученных данных представлен современный эффективный, безопасный метод лечения пациентов с первичным и рецидивирующим раком кожи, основанный на применении фотодинамической терапии, который позволяет повысить терапевтическую и профилактическую эффективность проводимого лечения, получить косметически более приемлемый результат и улучшить качество жизни пациентов. Применение данной методики позволяет достичь функционального, органосохраняющего, косметического результата и снижение индекса осложнений.

Ключевые слова: фотодинамическая терапия, рак кожи, фотосенсибилизатор

Түйіндеме. ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ТЕРІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ДА-

МЫҒАН ЖӘНЕ ҚАЙТАЛАНАТЫН ТҮРЛЕРІН ЕМДЕУДЕГІ РӨЛІ. ¹В.В. Бенберин, ^{1,2}Н.А. Шаназаров, ²Р.И. Рахимжанова, ¹Т.Б. Ташпулатов, Д.Е. ²Туржанова. Алынған деректерді талдау нәтижесінде фотодинамикалық терапияны қолдануға негізделген бастапқы және қайталанатын тері қатерлі ісігі бар науқастарды емдеудің заманауи тиімді, қауіпсіз әдісі ұсынылған, бұл емдеудің терапевтік және профилактикалық тиімділігін арттыруға, косметикалық тұрғыдан қолайлы нәтиже алуға және пациенттердің өмір сүру сапасын жақсартуға мүмкіндік береді. Бұл техниканы қолдану функционалды, ағзаны сақтайтын, косметикалық нәтижеге қол жеткізуге және асқыну индексін төмендетуге мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: фотодинамикалық терапия, тері ісігі, фотосенсибилизатор

Summary. ROLE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF ADVANCED AND RECURRENT FORMS OF SKIN CANCER. Benberin V.V., Shanazarov N.A., Rakhimzhanova R.I., Tashpulatov T.B., Nalgiyeva F.Kh., Akhmetov K.R., Turzhanova D.E.

As a result of the analysis of the data obtained, a modern effective, safe method of treating patients with primary and recurrent skin cancer is presented, based on the use of photodynamic therapy, which allows to increase the therapeutic and preventive effectiveness of the treatment, to obtain a cosmetically more acceptable result and improve the quality of life of patients. The use of this technique makes it possible to achieve functional, organ-preserving, cosmetic results and a decrease in the index of complications.

Keywords: photodynamic therapy, skin cancer, photosensitizer

ВВЕДЕНИЕ

Лечение злокачественных эпидермальных опухолей кожи является одним из актуальных междисциплинарных проблем современной медицины. По мировым оценкам, ежегодно диагностируется 2-3 млн новых случаев немеланоцитарных злокачественных новообразований кожи, большинство из которых представлено базальноклеточным или плоскоклеточным раком. [5,9,11,53,54]

В течение последних десятилетий отмечается выраженный рост заболеваемости рака по всему миру. [58,59] Так в США ежегодно регистрируется от 500 [60] до 700 тыс. [61] новых случаев. В Великобритании за период 1970 по 1992г. Заболеваемость выросла 3 раза. [62]. В Австралии вероятность возникновения у населения оценивается как 2,074 для мужчин и 1,579 для женщин на 100тыс. населения в год. [58]

Смертность населения от немеланоцитарных злокачественных новообразований кожи в Республике Казахстан за 2017 г. составила 161 случай, из них: мужчин – 78,

женщин – 83. За 2018 г. зарегистрировано 87 случаев: мужчин – 40, женщин – 47. При профилактических осмотрах в 2017 г. выявлено 796 случаев, в 2018 г. – 1005. Число вновь выявленных больных, состоящих на учете онкологических организаций, составляло в 2017 г. – 3661, в 2018 г. – 3432. [55] На долю базальноклеточной карциномы приходится до 80% выявляемых немеланоцитарных опухолей кожи. [5,9,11,56,57] Наиболее распространенная злокачественная эпителиальная опухоль кожи – базалиома. [63,64,65,16,17, 18] По данным разных авторов, она составляет от 45 до 96,8% всех злокачественных эпителиальных новообразований кожи. [65,17,19,20,21] По Международной гистологической классификации опухолей ВОЗ (1980, 1996), базальноклеточный рак относят к истинному раку, поскольку он обладает неудержимым ростом с инфильтрацией и деструкцией подлежащих тканей и склонностью к рецидивированию, крайне редкое метастазирование позволяет отнести его к местно-злокачественным опухолям.

Базальноклеточная карцинома может возникнуть в любом возрасте, но наибольшая частота определяется у лиц старше 50 лет, женщины и мужчины подвержены риску развития БКР кожи практически одинаково. [3,5,9,11,22,23,24]

Размеры новообразований зависят от клинической формы, локализации и длительности заболевания. От 42 до 88% случаев очаги располагаются на коже головы и имеют размер до 2 см (I стадия) [25,26]. Более крупные опухоли в наибольшем размере от 2 до 5 см, по данным разных авторов встречаются с частотой от 9,6 до 57,9%. [27,28,29,30]

По данным литературы [31,32,33,34,35,36,37] расположенная в области головы БКР, значительно чаще (67,3%) встречается нодулярная (опухолевая) экзофитная форма заболевания, на туловище и конечностях одинаково часто (37,78%) диагностированы нодулярная, нодулярноязвенная и инфильтративно-язвенная (34,78%) и поверхностная (30,44%) формы. Показана также корреляция ($p > 0,001$) между язвенной разновидностью БКК и локализацией опухоли на носу, между поверхностной формой БКР и локализацией опухоли на туловище [37].

Надо отметить, что возникновение базальноклеточной эпителиомы провоцируют длительное пребывание на солнце, воздействие химических канцерогенов и ионизирующего излучения. Значительная роль отводится также наследственным и иммунологическим факторам. Возникновение, темпы роста опухоли и ее прогрессия обусловлены изменениями структурных компонентов генома клетки, которые могут быть абберациями, закрепленными в геноме, то есть наследуемыми в поколениях, либо появляться *de novo* в клетке и стимулировать развитие опухолевого процесса. Так, ген РТСН, расположенный в хромосоме 9q22, кодирует трансмембранный белок, который является регулятором дифференцировки и роста клеток. Известно, что набор мутаций,

приводящих к развитию опухоли различной локализации, большинство из которых вызывает остановку трансляции или сдвиг рамки считывания, полностью разрушает функциональность белка РТСН. [38] Поражение открытых участков кожных покровов свидетельствует о роли солнечного излучения в патогенезе базальноклеточного рака. Таким образом, наиболее вероятной причиной мутации считается ультрафиолетовое облучение [39,40], которое может приводить к нескольким типам повреждения генов [41], включая образование пиримидиновых димеров (фотодимеров) [42], обрывов цепочки ДНК и др. [43,44,45]

БКР более агрессивно протекает при генетически или приобретенно детерминированной иммуносупрессии. Иммунная система подавляет развитие и рост эпителиальных образований кожи, в частности БКР. [46,47,48]

Диагностика БКР основывается на флуоресцентную диагностику, а также на клинические, цитологические, гистологические данные и дерматоскопию.

Классическими методами лечения БКР являются хирургическое удаление и лучевая терапия. Проводимое лечение должно обеспечивать максимальную деструкцию опухоли с уничтожением клона малигнитных клеток, обладать противорецидивным компонентом, а также достичь оптимального косметического эффекта. На сегодняшний день накоплен большой опыт в применении различных методов терапии злокачественных немеланоцитарных новообразований кожи: фотодинамическая терапия (ФДТ), криотерапия, кюретаж, электродиссекция, хирургическое и микрохирургическое лечение по Mohs, радиохирургическая терапия. [1,2,3,5,9,11,49]

Другой агрессивно протекающей разновидностью рака кожи является цилиндрома. Цилиндрома (синдром Брука - Шпиглера, тюрбанная опухоль) злокачественные опухоли придатков дермы - группа новообразований, образующиеся из клеток саль-

но-волосного аппарата и потовой железы кожи. [66,67,71,72]. Соотношение по полу, по данным разных авторов, колеблется — от 1:1 (преобладания женщин) до 3:2 и 9:1. В 80% случаев пациенты старше 40 лет.

Основным видом лечения является хирургическое удаление и высокие дозы облучения [68,69,70]. В то же время дермальные цилиндры имеют высокую частоту рецидивов, что обусловлено техническими трудностями оперативного и/или лучевого лечения. Как известно, показателями эффективности проводимого лечения, наряду с радикализмом удаления опухоли, является достижение функционального, косметического результата и снижения индекса осложнений и рецидивов.

В настоящее время наиболее действенным методом лечения, соответствующим требованиям лечебной и функциональной эффективности, является фотодинамическая терапия (ФДТ). ФДТ — это метод локальной активации селективно накопившегося в опухоли фотосенсибилизатора, видимого красным светом, который в присутствии содержащегося в тканях кислорода развивает фотохимическую реакцию, приводящую к разрушению опухолевых клеток.

Показаниями для проведения ФДТ при базальноклеточном раке кожи и цилиндроме служат: наличие опухоли в «неудобных» для традиционного метода лечения местах (лицо, волосистая часть головы), высокий риск осложнений на фоне терапии у пожилых и соматически отягощенных пациентов, отказ от других методов лечения, а также в виде паллиативной помощи. [1,2,3,4,5, 6,7,8,9,10,11,12,13,14,15, 66, 67]

ФДТ осуществляется следующим образом: внутривенно вводится фотосенсибилизатор (ФС), через определенное время, необходимое для достижения разницы концентрации препарата в опухолевой и нормальной ткани, очаг поражения облучается светом, длина волны которого соответствует пику поглощения фотосенсибилизатора. Результатом действия фотосенсибилизатора

и света является гибель опухолевых клеток. Внутривенно введенный ФС распределяется по всем тканям; избирательность накопления ФС в опухоли достигается путем длительной задержки ФС опухолевой тканью и его быстрым выведением здоровой тканью. Накопление ФС в коже вызывает необходимость соблюдения пациентами светового режима — для предотвращения фототоксической реакции со стороны кожи. Кроме прямого фотохимического воздействия на опухолевые клетки, при ФДТ важную роль в механизме деструкции играет нарушение кровоснабжения опухолевой ткани за счет повреждения эндотелия сосудов, а также гипертермический эффект, связанный с активным поглощением света опухолевыми клетками, и цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции факторов некроза опухоли, активации макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов.

Через несколько часов после облучения видимое поражение характеризуется прекращением нормального движения клетки и образованием множества пузырьков на мембране. Пузырьки, которые зачастую имеют такой же размер, как и сама клетка, и структуру «воздушного шарика», выступающего из мембраны, означают серьезные повреждение мембраны. После образования пузырьков уже нет деления клетки, и наступает лизис.

Повторные сеансы ФДТ проводятся при неполной резорбции опухоли при отсутствии эффекта или появлении новых опухолевых очагов на других участках кожи. Возобновление роста опухоли, как правило, происходит по краям раны. Рецидив может объясняться резистентностью клеток опухоли, гипоксией, неадекватными поглощениями сенсибилизатора или концентрациями сенсибилизатора и света.

Результативность применения ФДТ в лечении злокачественных новообразований кожи была подтверждена в 1970-х годах в исследованиях Догерти Т. с соавт., с использованием производных порфирина,

5-аминолевулиновой кислоты и светового воздействия на волнах видимого диапазона.

Эффективность ФДТ во многом зависит от состояния опухолевых клеток. Комбинирование ФДТ с химиотерапией, лучевым воздействием, иммунотерапией или гипертермией усиливает фотодинамическое повреждение опухолевых клеток и подавляет их репаративные возможности. Так, исследование показало, что сочетание ФДТ и химиотерапии обеспечивает лучшие результаты по сравнению с каждым из этих методов в отдельности. [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,50] ФДТ не вызывает побочных эффектов, присущих лучевой терапии, в виде иммуносупрессивного действия, угнетения кроветворения.

В исследовании, проводившемся в МРНЦ им. А.Ф. Цыба и МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского были продемонстрированы непосредственные и отдаленные результаты лечения методом фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором «Фотолон» 130 пациентов со 156 очагами базальноклеточного рака кожи I стадии (T1N0M0). Частота полных регрессий опухолей у пациентов с первичной формой составила 90,9%; с рецидивирующей – 88,9%. В сроки наблюдения от 3 до 76 мес. локальный рецидив опухоли был выявлен у 6,9% пациентов. У пациентов, которые соблюдали световой режим в течение 2-3 суток после введения фотолона, избегая воздействия прямого солнечного света, не отмечено проявлений фототоксичности. У 10 пациентов при несоблюдении светового режима развивались легкая гиперемия, зуд и жжение участков кожи, подвергшихся воздействию солнечного света, самостоятельно проходящие в течение нескольких часов. [52]

В базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed в 2017 г. были опубликованы результаты 15 рандомизированных исследований, включавших более 3 500 случаев БКРК. Авторами сделан вывод об эффективности и безопасности ФДТ с низким риском осложнений. [5,9,11,51]

В Республике Казахстан впервые в 2016 г., согласно Клиническому протоколу «Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественных новообразований наружных локализаций и полостных органов» Республиканского центра развития здравоохранения Министерство Здравоохранения Республики Казахстан, была впервые официально внедрена фотодинамическая терапия на базе «Больницы Медицинского Центра Управления Делами Президента РК» [1,2]

Цель исследования. Изучить клиническую эффективность использования ФДТ, как метода лечения пациентов с первичным и рецидивирующим раком кожи. Оценить непосредственные результаты лечение с первичным и рецидивирующим раком кожи методом ФДТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В последние годы во многих странах отмечен значительный рост заболеваемости рака кожи. В настоящее время, методом лечения наиболее соответствующим требованиям лечебной, функциональной и косметической эффективности является фотодинамическая терапия (ФДТ). Показаниями ФДТ при БКР кожи и цилиндроме служат: наличие опухоли в «неудобных» для традиционного метода лечения местах, высокий риск осложнений на фоне терапии, отказ от других методов лечения, в виде паллиативной помощи.

За период с 2016 г. по 2021 г. проведен ФДТ 47 пациентам с раком кожи. Лечение проводилось с использованием ФС хлоридного ряда и световым воздействием на лазерных аппаратах соответствующей длины волны 662нм. Средний возраст пациентов 60,5 (33-79) лет, мужчин – 22(46,8%), женщин – 25(53,1%). Локализация процесса: волосистая часть головы – 16 (34%), кожа лица – 22 (46,8%), околоушная область – 4 (8,5%), тела 5 (10,6%). У 23 (48,9%) пациентов была выявлена I стадия, у 13 (27,6%) - II стадия, у 11 (23,4%) – рецидив и про-

долженный рост после предшествующей терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общее число сеансов ФДТ – 74. При этом, 31 (65,9%) пациентам проведен 1 сеанс ФДТ; 2 сеанса - 9 пациентам (19,1%); 3 сеанса – 5 (10,6%), 5 сеансов – 2 (4,2%). Количество сеансов зависело от распространенности процесса и ответа на лечение. Среднее время наблюдения после ФДТ составило 14 мес. У 36 (76,5 %) пациентов достигнут полный клинический ответ. У 11 пациентов, получивших неоднократное лечение - 10 (90,9%) достигли стабилизацию. У 1 (2,1%) пациента отмечен продолженный рост, из-за прекращения лечения. Побочных эффектов не отмечено.

У пациентов первой группы наблюдалась эффективность с первого раза лечения, у пациентов второй группы частичный эффект с первого раза лечения, у пациентов третьей группы эффект стабилизации. Пациентам второй и третьей группы, у которых после неоднократного лечения другими методами, а также у кого крупный размер опухоли проводилась повторные сеансы фотодинамической терапии.

Введение фотосенсибилизатора «Фотолон» и сам процесс ФДТ не вызывало никаких побочных явлений. После измерения площади поражения кожи, расчета дозы, мощности и времени облучения, производили облучение опухоли. Торцевой световод устанавливали на таком расстоянии от поверхности опухоли, чтобы световое пятно захватывало всю опухоль и часть окружающей неизменной кожи до 5 мм. В зависимости от размеров опухоли использовали лазерное излучение с плотностью энергии 250-350 Дж/см².

По завершении сеанса облучения проявлялись незначительное локальное покраснение и зуд в зоне лазерного воздействия, не требующие введения анальгетиков. Кроме того, отмечалась бледность самой опухоли и появление венчика покраснения вокруг

неё. Через 30-60 минут после ФДТ возникал отек, с нарастанием достигавший максимального значения к концу первых суток, но который убывал и полностью купировался к 4-5 суткам.

На поверхности облученной опухоли после сеанса ФДТ появлялись участки темного цвета, которые сливались, приобретали фиолетовый или черный цвет, что расценивалось нами как геморрагический некроз. В дальнейшем в облученной зоне опухоли развивался сухой некроз с выраженной демаркационной линией между окружающей кожей и тканью опухоли. К 6-7 суткам мягкие ткани вокруг облученной опухоли восстанавливали свой первоначальный вид, а опухоль представляла собой плотный струп черного цвета. Через 2-3 недели (15,4±6,1) происходило отторжение струпа и постепенная эпителизация раны с хорошим эстетическим эффектом.

Пациентка Р. 44 лет. Единичные образования на коже волосистой части головы впервые обнаружила в 2008 году. Удалено хирургическим путем. В 2019 году рецидив опухоли – множественные образования на волосистой части головы и туловища (Рис. 1). Произведена биопсия, гистологическое заключение - цилиндрома кожи - злокачественная форма (Рис.1). В условиях онкологической клиники проведен паллиативный курс конформной лучевой терапии с модуляцией интенсивности (флюенса) внутри пучка во время облучения (RapidArc), управляемой по изображениям (IGRT) на опухоли кожи волосистой части головы РОД 3 Гр., СОД 51Гр., отмечался продолженный рост. Через 3 месяца отмечается прогрессирование процесса – продолженный рост имеющиеся образований и появление новых очагов. Направлена на ФДТ.



Рисунок 1. Фото перед лучевой терапией

На момент осмотра на волосистой части головы определяются множественные опухолевидные образования кожи преимущественно округлой формы, размером от

0,3 см до 2,0 см на 0,1-0,3 см выступающее над уровнем кожи, светлорозового цвета, мягко эластичной консистенции (Рис. 2).

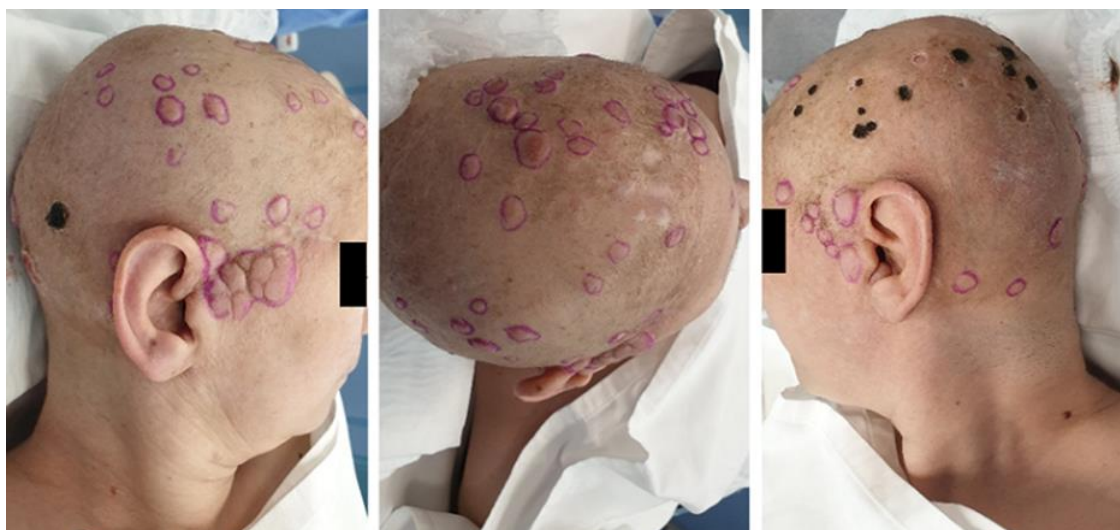


Рисунок 2. Фото перед ФДТ

Проведена многоэтапная ФДТ. Первым этапом под местной анестезией подвергнуты лазерной обработке 25 не крупных образований – размером до 1см. Через 3 недели под общей анестезией обработаны остальные 39.

В качестве фотосенсибилизатора пациентке вводился Фотолон в дозе 1,5 мг/кг веса за 2 часа до сеанса ФДТ. Фотолон является фотосенсибилизатором второго поколения

и представляет собой производное хлорина Е6 с пиком поглощения в длинноволновой области спектра равным 662нм. Такая длина волны в спектре поглощения позволяет свету, возбуждающему фотоактивность препарата, проникать вглубь тканей на 0,5-1см. Лазерная обработка проводилась аппаратом «Лахта - Милон» торцевым световодом, выходной мощностью 3 ватт, длиной волны 662нм. Обработка каждого очага составила

от 1 до 3 минут. Общее время лазерной экспозиции составила 135 мин.

В последующем пациентка регулярно осматривалась. Образовавшиеся некроти-

ческие очаги в области образований постепенно замещались рубцовой тканью. Полное завершение процесса рубцевания отмечено через 2 месяца (рис.3.).



Рисунок 3. Фото перед ФДТ

Пациентка Э. 46 лет. Обратилась с жалобами на образование волосистой части головы в околоушном пространстве справа определяется участок изъязвления размером около 6,0x10,0см. Впервые обнаружила образование около 12 лет назад. К врачам не обращалась, лечение не получала. От предложенных методов лечения в условиях онкологического диспансера воздержалась. Кровоточила затем покрылась корочкой, лечение не получала. Установлен диагноз: базальноклеточный с-г кожи волосистой части головы T2N0M0. II стадия. По краям образования отмечается инфильтрация кожи, по центру – грануляция. (Рис. 4) Проведено 3 сеанса ФДТ, достигнута ремиссия. (Рис. 4-9)



Рис. 4. До ФДТ

Внутривенно введено 100 мг Фотолон на 200,0 физиологического раствора в течение 30 мин. Реакции не отмечена.

Через 2 часа проведена сенсibilизированная фотомодификация крови выходной мощностью 0,1 ватт в течение 30 мин. В последующем, под местной анестезией введен раствор Лидокаина 2% (2,5 мл) + Фотолон (1мл). Образование кожи волосистой части головы интерстициально подвергнуто лазерной обработке аппаратом «Лахта - Милон» торцевым световодом, выходной мощностью 3 ватт. Время лазерной экспозиции в среднем за каждый сеанс составила по 10 минут. Все процедуры перенесла удовлетворительно.



Рис. 5. Непосредственно до 1 сеанса ФДТ



Рис. 6. Через 2 недели после 1 сеанса ФДТ



Рис. 7. До 2 сеанса ФДТ



Рис.7. Через день после 2 сеанса ФДТ



Рис. 8. Через 3 месяца после 3 сеанса ФДТ



Рис. 9. Через 6 месяцев после 3 сеанса ФДТ



Рис. 9. Через 6 месяцев после 3 сеанса ФДТ

Представленные результаты свидетельствуют о том, что фотодинамическая терапия – это эффективный органосохраняющий метод лечения злокачественных опухолей кожи и слизистых, особенно при неблагоприятных локализациях новообразований, и в тех случаях, когда возможности традиционных методов лечения исчерпаны или ограничены. Кроме того, достоверно установлено, что полная резорбция опухоли может быть достигнута при однократном или поэтапном воздействии без развития побочных эффектов с максимальным сохранением жизнеспособности окружающих здоровых тканей.

ВЫВОДЫ

Высокая эффективность, органосохраняющий и щадящий характер лечения, а также отсутствие местных и общих осложнений, хорошая переносимость и возможность проведения процедуры в амбулаторных условиях позволяют рекомендовать фотодинамическую терапию для более широкого применения в лечении запущенных и рецидивирующих форм рака кожи.

Литература

1. Гюлов Х.Я., Важенин А.В., Шаназаров Н.А., Султанбутова С.А. Маршрутизация онкологических больных подлежащих

фотодинамической терапии в Челябинском областном онкологическом диспансере // Астана медициналық журналы №1.2014. –С. 114-115

2. Гюлов Х.Я., Шаназаров Н.А., Яйцев С.В. Фотодинамическая терапия как альтернативный метод в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями в пожилом и старческом возрасте. // Вестник Медицинского центра Управления делами президента Республики Казахстан. №1 (58) 2015 с. 140-142.

3. Ташпулатов Т.Б. Фотодинамическая терапия при базальноклеточном раке кожи. // ВЕСТНИК Медицинского Центра Управления делами Президента Республики Казахстан, №3 (68), 2017.80:16-20.

4. Nasrulla Shanazarov, Takhir Tashpulatov, Nazar Seidalin, Dinara Turzhanova, Aibek Rakhimbekov. Treatment of Basal Cell Skin Cancer by photodynamic therapy. // 44 MINERVA MEDICA April 2019

5. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Ташпулатов Т.Б., Сейдалин Н.К., Туржанова Д.Е. Лечение базальноклеточного рака кожи методом фотодинамической терапии. // Онкология и радиология Казахстана, спецвыпуск, октябрь 2019.104:62-63.

6. Н.А. Шаназаров, Х.Я.Гюлов, С.В. Зинченко, Н.К.Сейдалин, Д.Е. Туржанова, Р.Р. Ахметзакиров, Т.Б. Ташпулатов Применение фотодинамической терапии при лечении местно-распространенного и рецидивирующего базальноклеточного рака кожи// Сборник VIII Евразийский Радиологический Форум 2019 г

7. Шаназаров Н. А., Ахетов А. А., Сейдалин Н. К., Ташпулатов Т. Б. Фотодинамическая терапия как метод локального контроля у больных саркомой Капоши // Материалы первого международного форума онкологии и радиологии. Исследования и практика в медицине. 2018, Том 5, Спецвыпуск 2, Том 5, С. 250

8. Шаназаров Н. А., Ахетов А. А., Сейдалин Н. К., Ташпулатов Т. Б. Фотодинамическая терапия как метод локального

контроля у больных саркомой Капоши // // Материалы VII Всероссийского «Фотодинамическая терапия и Фотодиагностика» Москва. 27-28 сентября 2018. Biomedical photonics. Специальный выпуск 2018. С.61-62

9. Rakhimzhanova R.I., Shanazarov N.A., Turzhanova D.E., Tashpulatov T. B. Integration of treatment innovative methods in the Republic of Kazakhstan: photodynamic therapy// 88 MINERVA MEDICA April 2019

10. Rakhimzhanova R.I., Shanazarov N.A., Turzhanova D.E., Tashpulatov T.B. Integration of treatment innovative methods in the Republic of Kazakhstan: photodynamic therapy// Minevera Medica. Suppl.1, No.2.April 2019-p.88

11. Рахимжанова Р.И., Шаназаров Н.А., Туржанова Д.Е., Ташпулатов Т.Б. Применение фотодинамической терапии при злокачественных новообразованиях// Тезисы X съезда онкологов России. 17-19 апреля 2019г. – с.116

12. Бенберин В.В. Шаназаров Н.А. Рахимжанова Р.И. Туржанова Д.Е. Ташпулатов Т.Б., Ахметзакиров Р.Р.// Опыт применения фотодинамической терапии в Республике Казахстан// Сборник VIII Евразийский Радиологический Форум 2019 г.

13. Бенберин В.В. Шаназаров Н.А. Рахимжанова Р.И. Туржанова Д.Е. Ташпулатов Т.Б. Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов метастазов рака молочной железы// Онкология и радиология Казахстана, спецвыпуск, октябрь 2019.104:26-27.

14. Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Шолох П.И., Сейдалин Н.К., Ахметзакиров Р.Р., Туржанова Д.Е. Ташпулатов Т.Б. Опыт применения фотодинамической терапии при лечении поверхностных форм рака мочевого пузыря. // Онкология и радиология Казахстана, спецвыпуск, октябрь 2019.104:68.

15. Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И., Сейдалин Н.К., Туржанова Д.Е., Ташпула-

тов Т.Б. Опыт применения фотодинамической терапии при лейкоплакиях вульвы. // Онкология и радиология Казахстана, спецвыпуск, октябрь 2019.104:75-76.

16. Lever's Histopatalogy of the skin. Ed.D.E. Elder.9th Ed. Philadelphia, 2005

17. Preston D.S.Stern // /New Eangl. J. Madl

18. Венкей Т., Шугар Я. Злокачественные опухоли кожи. Будапешт, 1962

19.Малишевская Н.П., Стародубов Е.Р., Малишевская Е.Г.//Рос журн. кож.вен. болезней. 2000; 2:9-11

20. Райчев Р., Андреев. // Злокачественные опухоли кожи. София, 1965:37-38

21. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И., и др.// Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2000; 3:38-40

22.. Воротеляк Е.Д., Васильев А.В., Гусев С.В. и др.// Изв.Рос.АН.Сер.: Биол1996;1:117-120.

23. Грибанов Я.Г. Клинические особенности кожного рака и отдаленные результаты лечения его различными методами: Дис. ... канд. Мед. Наук. М., 1973.

24. Ежова М.Н., Давыдова И.А., Молочков А.В.,Белова Н.И.// Тезисы докладов VII Российского съезда дерматологов и венерологов. Казань, 1996. Ч.2:6-7.

25. Снарская Е.С. Молочков В.А. Базалиома. М.: Практическая медицина; 2017.

26. Снарская Е.С., Борисова А.И., Чанглян К.А. Развитие множественных опухолей различного генеза в процессе фотостарения кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011; 14(4): 13–8.

27. Снарская Е.С., Молочков В.А., Кряжева С.С. Базалиома:современный менеджмент и терапевтическая стратегия. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2008; 11(4): 45–8.

28. Bath-Hextall F.J., Perkins W., Bong J., Williams H.C.Interventions for basall cell carcinoma of the skin. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; (1): CD003412.

29. Chiriac A., Brzezinski P., Moldovan C., Podoleanu C., Coros M.F., Stolnicu S.

Superficial basal cell carcinoma treated with 70% trichloroacetic acid applied topically: a case study. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2017; 10: 67–9.

30. Gaitanis G., Kalogeropoulos C.D., Bassukas I.D. Cryosurgery during Imiquimod (Immunocryosurgery) for Periocular Basal Cell Carcinomas: An Efficacious Minimally Invasive Treatment Alternative. Dermatology. 2016; 232(1): 17–21.

31. Малишевская Н.П., Стародубов Е.Р., Малишевская Е.Г. Эпидемиологические и клиничко-морфологические особенности базальноклеточного рака кожи нетипичной локализации. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000; 3(2): 9–11.

32. Снарская Е.С. Молочков В.А. Базалиома. М.: Практическая медицина; 2017.

33. Сергеев Ю.В., Борисова С.В., Шубина С.И. Современные подходы к диспансеризации и профилактике рака кожи. Кремлевская медицина. 2000; (3): 38–40.

34. Пискалова Т.П., Ковалев Ю.Н., Истомина С.М., Шевченко В.Н. Особенности течения базальноклеточного рака кожи на Южном Урале. Российский журнал кожных и венерических болезней. 1998; 1(5): 9–10. 11. Снарская Е.С., Борисова А.И., Чанглян К.А. Развитие множественных опухолей различного генеза в процессе фотостарения кожи. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2011; 14(4): 13–8.

35. Bath-Hextall F.J., Perkins W., Bong J., Williams H.C. Interventions for basall cell carcinoma of the skin. Cochrane Database Syst. Rev. 2007; (1): CD003412.

36. Chiriac A., Brzezinski P., Moldovan C., Podoleanu C., Coros M.F., Stolnicu S. Superficial basal cell carcinoma treated with 70% trichloroacetic acid applied topically: a case study. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2017; 10: 67–9

37. Gaitanis G., Kalogeropoulos C.D., Bassukas I.D. Cryosurgery during Imiquimod (Immunocryosurgery) for Periocular Basal Cell Carcinomas: An Efficacious Minimally

Invasive Treatment Alternative. Dermatology. 2016; 232(1): 17–21

38. Ежов А.А., Токаев А.Г., Чечеткин В.Р. и др. // *Рос. журн. кож. вен. болезней.* 1999;17-25

39. Киселев Ф.Л. Онкогенный потенциал вирусов и механизмы его проявления// *Канцерогенез.* М., 2000:172-186.

40. Johnson R.L., Rothman A.L. et al.// *Science.* 1996; 272(14):1668-1671.

41. Bradbeer M., Dourne A.S., Ayrberk H. et al. // *Arch. Derm. Res.* 1988; 280:228-234.

42. Krontiris T.G. *Molecular medicine: oncogenes*// *N. Engl.J.Med.*1995; 333:303-306.

43. Drobetsky E.A., Grosovsky A.J.// *Proc. Natl.Acad. Sci USA.* 1987; 84:9103-9107.

44. Hall V.L., Leppard B.J., McCill J. et al.// *Clin. Radiol.* 1986; 37 (1):33-34.

45. Hutchinson F.// *Mutation Res.* 1994;309:11-15

46. Sitz K.V., Kepper M., Johnsen D.// *Jama.* 1987; 257:340-343

47. Walder B.K., Poberkson M.R., Jeremy D.//*Lancet.* 1971; 2:1282-1283

48. Habet J.M.W.// *Cellular immunopathology in Cutaneous oncology*/Eds S.S Miller, M.E. Maloney. Oxford, 1998:599-601.

49. *Treatment of skin disease // Comprehensive therapeutic strategic.* Ed. by M. Lewohl, W.R. Heyman et al. Mosby, 2002.

50. Nahabedian M.Y., Cohen R.A., Contino M.F. et al. // *J.Netl. Cancer Inst.* 1988; 80:733-743

51. Thunshelle C, Yin R, Chen Q, Hamblin MR. *Current advances in 5-aminolevulinic acid mediated photodynamic therapy.* *CurrDermatolRep* 2016; 5:179–90.

52. Collier NJ, Haylett AK, Wong TH et al. *Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis.* *Br J Dermatol* 2018; 179:1277–96.

53. Rubin A.I., Chen E.H., Ratner D. *Basal-cell carcinoma.* *N. Engl. J.Med.* 2005; 353: 2262–9.

54. Lucas R., McMichael T., Smith W., Armstrong B. *Solar ultraviolet radiation. Global burden of disease from solar ultraviolet radiation.*

55. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018 год. // *статистические и аналитические материалы.* 2019;209

56. Морозов А.И., Барканов А.И., Меленчук И.П. *Лечение рака кожи. Вопросы онкологии.* 1976; 22 (8): 66–70.

57. Diepgen T.L., Mahler V. *The epidemiology of skin cancer.* *Br. J.Dermatol.* 2002; 146: 1–6.

58. Green., Battistuta D., Hart V. et.el.// *Amer.J. Epidem.*1996; 144:1034-1040.

59. Marks R., Jolley D., Dorevitch A.P., Selwood /T.S.// *Med.J.Aust.* 1989;150:475-478.

60. Gumport S.L., Harris V.M., Roses D.F., Kopf A.W.// *Cancer (Philad.).*1981; 31:79-90.

61. Fleming J.D., Antonette R., Monadban T. et al.// *Cancer (Philab).* 1995; 75(Suppl.2):699-704

62. Hugbes J.R., Higgins E.M., Smith J. et al. // *Clin. Exp. Derm.* 1995; 20:304-307.

63. Алексеев Л.П., Хаумов П.М.// *Int. J. Immunorehabil.* 1996; 2:60-65.

64. Апатенко А.К. *Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи.* М.,1973

65. Курдина М.И.// *Рос журнал кож. и вен. болезней.* 1999; 6:12-24

66. Kazakov D.V., McKee P.H., Michal M., Kacerovska D. *Cutaneous Adnexal Tumors, 1 st ed.* Lippincott Williams and Wilkins Health: Philadelphia, 2012: 814.

67. Tse J.Y., Hoang M.P. *A review and update of skin appendage neoplasms and associated genetic syndromes.* *Expert Review of Dermatology.* 2012; 7(3): 235-245

68. Martins C, Bartolo E. *Brooke-Spiegler syndrome: treatment of cylindromas with CO2 laser.* *Dermatol Surg.* 2000; 26(9): 877-880.

69. Retamar RA, Stengel F, Saadi ME, Kien MC, Della Giovana P, Cabrera H, et al. *Brooke- Spiegler syndrome e report of four families: treatment with CO2 laser.* *Int J*

Dermatol, 2007; 46(6): 583-586.

70. Stoner MF, Hobbs ER: Treatment of multiple dermal cylindromas with the carbon dioxide laser. *J Dermatol Surg Oncol*, 1988; 14(11): 1263-1267

71. Strobel H., Z. Laryng. Rhinol., 1966,

Bd 45, S. 33.

72. Gerretsen AL, van der Putte SC, Deenstra W, et al. Cutaneous cylindroma with malignant transformation. *Cancer*. 1993; 72: 1618-1623.

УДК 616.36-003.826:616-006.6

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И РИСК РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров,
А.А. Амиркулова, Г.Б. Айдарбекова
РГП «Больница Медицинского Центра УДП РК»
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Аннотация. В данной статье представлена сущность гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) при НАЖБП, уделяя особое внимание ее молекулярным механизмам.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, PNPLA3, TM6SF2

Түйіндеме. БАУЫРДЫҢ АЛКОГОЛЬСІЗ МАЙЛЫ АУРУЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫҚ КАРЦИНОМАҒА ДАМУ ҚАУПЫ.

В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров., А.А. Амиркулова, Г.Б. Айдарбекова. Мақалада бауырдың алкогольсіз майлы ауруы кезіндегі гепатоцеллюлярлық карциноманың маңызы және оның молекулалық механизмдеріне ерекше назар аударылады.

Түйін сөздер: бауырдың алкогольсіз майлы ауруы, алкогольсіз стеатогепатит, гепатоцеллюлярлық карцинома, PNPLA3, TM6SF2

Summary. NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND THE RISK OF DEVELOPING HEPATOCELLULAR CARCINOMA. V.V. Benberin, N.A. Shanazarov, A.A. Amirkulova, G.B. Aidarbekova.

The article presents the essence of hepatocellular carcinoma (HCC) in NAFLD, especially its molecular mechanisms of development.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hepatocellular carcinoma, PNPLA3, TM6SF2.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала одной из основных причин хронических заболеваний печени во всем мире. Он включает группу состояний,

характеризующихся накоплением липидов в печени, которые в конечном итоге могут привести к неалкогольному стеатогепатиту (НАСГ), фиброзу, циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), пятому

наиболее распространенному типу рака с низкой выживаемостью [1].

Последние несколько десятилетий стали свидетелями появления невирусных причин ГЦК, наиболее важной из которых является НАЖБП. Около 3-15% пациентов с ожирением с НАСГ прогрессируют до цирроза печени, и около 4-27% пациентов с НАСГ с циррозом печени трансформируются в ГЦК. Также известно, что ГЦК может развиваться *de novo* у пациентов с НАСГ без наличия цирроза печени [2].

Известно, что НАЖБП является многофакторным заболеванием, однако результаты исследований, проведенных в последнее десятилетие, свидетельствуют о значительном вкладе генетического звена в развитие и прогрессирование заболевания.

В 2008 г. в ходе исследования GWAS (Genome-wide association studies) S. Romeo et al. обнаружили, что полиморфизм I148M (rs738409 C>G) гена PNPLA3 (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3) ассоциирован с развитием НАЖБП [3]. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на развитие и прогрессирование НАЖБП исследовали в ряде стран мира и в различных популяциях. Указанный ген экспрессируется в основном в гепатоцитах и звездчатых клетках печени, а также присутствует в сетчатке, коже, жировой ткани, почках, мозге и селезенке. Мутация в гене приводит к замене изолейцина на метионин в 148 позиции аминокислотной последовательности, в результате чего возникает активное депонирование липидов в гепатоцитах, формируется макровезикулярный стеатоз. Кроме того, происходит активация печеночных звездчатых клеток с превращением их в секретирующие коллаген миофибробластоподобные, что способствует фиброгенезу в печени [4].

Бремя ГЦК, ассоциированного НАЖБП

ГЦК представляет собой пятый по распространенности рак во всем мире. На сегодняшний день это вторая по частоте причина смерти, связанной с раком, во всем

мире, с прогрессирующей тенденцией к росту.

Более чем в 80% случаев ГЦК развивается при циррозе печени различной этиологии, в основном при вирусном гепатите (ВГВ, ВГС) и жировой дистрофии печени (алкогольной и неалкогольной). В то время как эпидемиологические данные, касающиеся ГЦК при вирусном и алкогольном гепатите, консолидированы, отсутствуют надежные эпидемиологические данные, касающиеся заболеваемости и распространенности ГЦК при НАЖБП.

В последние годы мы наблюдали различную картину заболеваемости ГЦК среди заболеваний печени различной этиологии. Несколько международных исследований [5,6], проведенных в последнее десятилетие, подтвердили эти данные. Goldberg и его коллеги собрали данные о 1853 пациентах с циррозом печени и ГЦК, показывающие снижение процента ГЦК, связанных с ВГС и алкоголем, и увеличение ГЦК, связанных с НАЖБП [7]. В 2016г. Liu и др. соавт. было зафиксировано глобальное увеличение числа случаев рака печени на 114,0%, с 471 000 в 1990 году до 1 007 800 в 2016 году. Интересными моментами являются географические изменения в эпидемиологии: в некоторых регионах наблюдалось снижение заболеваемости в связи с контролем инфекций HBV и HCV, но увеличение наблюдалось в странах с высоким социально-демографическим индексом, включая Нидерланды, Великобританию и США, причем эта проблема, вероятно, связана с НАЖБП. [8].

Эти эпидемиологические и этиологические изменения также отражают обратную тенденцию у пациентов, находящихся в списке ожидания трансплантации печени (ТП). Younossi и др. было оценено 158 347 кандидатов на ТП, и 26 121 (16,5%) из них имели ГЦК. Доля ГЦК увеличилась с 6,4% (2002 г.) до 23,0% (2016 г.) ($p < 0.0001$). Исследование показало не только рост заболеваемости ГЦК во время последующего наблюдения, но и изменение тенденции

этиологии. В течение периода исследования ВГС оставался наиболее распространенной этиологией ГЦК (65%). Пропорции ВГВ и ГЦК, связанных с алкоголем, оставались стабильными (обе тенденции $p > 0,10$), ГЦК, связанный с ВГС, снизился в 3,1 раза ($p < 0,0001$), в то время как ГЦК, связанный с НАСГ, увеличился в 7,7 раза (с 2,1% до 16,2%; $p < 0,0001$) [9]. Аналогичные результаты наблюдались в Европейском регистре трансплантации печени во время эры противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) у 60527 кандидатов на ТП (28,3% с ГЦК) в период с января 2007 по июнь 2017 года [10].

В целом, эти данные свидетельствуют о том, что НАЖБП будет наиболее актуальной причиной ГЦК в ближайшие годы. Объяснение эпидемиологических изменений, обсужденных выше, может быть связано с разработкой противовирусных методов лечения (т. е. ПППД для инфекции ВГС), которые, как было показано, эффективны в снижении риска возникновения ГЦК и декомпенсации печени, а также с быстрым ростом распространенности и частоты метаболических нарушений во всем мире, таких как диабет и ожирение. В будущем потребуются эпидемиологические данные, способные надежно количественно оценить тревожный рост ГЦК, связанной с НАЖБП, особенно у пациентов без цирроза печени, а также надлежащим образом разработанные исследования для оценки влияния терапии, как образа жизни, так и фармакологических подходов, на риск развития ГЦК.

Влияние метаболических и генетических факторов риска

Сильная связь между НАЖБП и метаболическими и генетическими факторами риска широко известна, и они сами по себе являются факторами риска развития рака (не только ГЦК) (рис. 1)

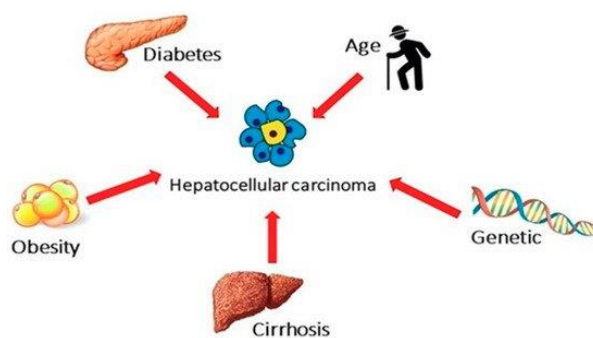


Рис. 1 Метаболические и генетические факторы риска развития НАЖБП-ассоциированной ГЦК

Ожирение

Большие когортные исследования показали сильную связь между ожирением и заболеваемостью раком (как в целом, так и для конкретных участков) [11].

В частности, в крупном проспективном когортном исследовании, в котором оценивалась взаимосвязь между ИМТ и риском смерти от рака у 900053 пациентов, наблюдавшихся в течение 16 лет [12], авторы показали значительную положительную линейную тенденцию в уровне смертности с увеличением ИМТ для различных участков рака, включая ГЦК.

Интересно, что наблюдалась разная величина риска в зависимости от пола, и различия были более выражены при более высоких значениях ИМТ: относительный риск смерти от ГЦК у пациентов с тяжелым ожирением ($ИМТ \geq 35 \text{ кг/м}^2$) составлял 4,52 у мужчин и 1,68 у женщин по сравнению с субъектами с нормальным весом. Гендерные различия во взаимосвязи между ИМТ и ГЦК были дополнительно оценены в ходе мета-анализа 17 исследований, в том числе 18225 пациентов [13].

Анализ чувствительности, проведенный в 8 исследованиях, показал нелинейную зависимость «доза-реакция» между ИМТ и риском развития ГЦК, которая увеличилась на 4% при каждом увеличении ИМТ на 1 кг/м^2 . Объяснение этой гендерной разницы может быть связано с возможными эффек-

тами эстрогенов в защите женщин от развития ГЦК, поскольку введение эстрогенов до инициирующего события приводило к защите от ГЦК в экспериментальных моделях канцерогенеза печени [14].

Диабет

Диабет представляет собой еще один формирующийся фактор риска как для НАЖБП/НАСГ, так и для ГЦК.

Крупное проспективное когортное исследование, проведенное у 173643 пациентов с диабетом и 650620 без диабета, выявило, что уровень заболеваемости ГЦК был значительно выше среди пациентов с диабетом (2,39 против 0,87 на 10 000 человеко-лет. ($p < 0,0001$)) [15].

Многомерный анализ показал, что диабет был связан с более чем 2-кратным увеличением риска развития ГЦК после корректировки на антропометрические и демографические факторы, а также сопутствующие заболевания. Анализ чувствительности после исключения пациентов с ВГС, ВГВ, потреблением алкоголя и жировой печени подтвердил независимую связь между диабетом и ГЦК. Хотя следует учитывать, что эти данные были получены у пациентов, выявленных в больницах по делам ветеранов, аналогичные результаты были получены в популяционном исследовании в США с использованием регистров эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов [16]. В частности, после корректировки на хорошо известные факторы риска ГЦК диабет был связан с трехкратным увеличением риска ГЦК.

В целом, представленные данные являются убедительным доказательством того, что ожирение и диабет повышают риск развития ГЦК независимо от наличия заболеваний печени, и они могут влиять на смертность этих пациентов, ограничивая доступ к лечебным методам лечения ГЦК, но влияние этих факторов риска среди пациентов с НАЖБП следует дополнительно оценить в хорошо разработанных проспективных

исследованиях, а патогенетические механизмы должны быть поняты более четко, с целью повышения экономической эффективности программ эпиднадзора и разработки новых целевых методов лечения.

Генетические факторы НАЖБП

На генетическую природу НАЖБП указывают различия распространенности заболевания в разных этнических группах. Так, по результатам исследования, проведенного Caldwell и соавт. сообщалось, что среди 206 пациентов с криптогенным циррозом печени только два пациента (1%) были афроамериканского происхождения, в то время как 195 пациентов (95%) были европейско-американского происхождения. Хотя распространенность сахарного диабета была аналогичной, распространенность криптогенного цирроза печени среди латиноамериканских и афроамериканских пациентов была в 3,1 раза выше и в 3,9 раза ниже, соответственно, чем среди европейских американских пациентов [17]. Таким образом, прогрессирование НАЖБП до цирроза печени и ГЦК может отличаться у разных этнических групп.

Patatin-Like Phospholipase-3 (PNPLA3)

Первым идентифицированным генетическим вариантом, ассоциированным с НАЖБП, был вариант rs738409 в гене PNPLA3, кодирующем белок адипонутрин, приводящий к аминокислотной замене I148M. Была определена ассоциация этого варианта с депонированием липидов в гепатоцитах [3].

Вариант rs738409 C > G в гене PNPLA3, кодирующий мутацию I148M, является независимым генетическим фактором риска НАЖБП, связанным с широким спектром тяжести НАЖБП [18]. В первоначальных исследованиях вариант PNPLA3 I148M был связан с содержанием внутривисцерального жира и впоследствии был обнаружен связанным с НАСГ, фиброзом печени и ГЦК [19,20]. Совсем недавно проведено проспективное исследование на 471 паци-

енте с гистологически диагностированной НАЖБП, где была продемонстрирована независимая связь между вариантом PNPLA3 C > G и ГЦК путем многомерного анализа (OR 2,10, 95% ДИ 1,03-4,29; >p = 0,04) [21]. Вариант PNPLA3 I148M также связан с повышенным риском прогрессирования фиброза и ГЦК при алкогольной болезни печени и циррозе, связанном с гепатитом С, и не зависит от стеатоза [19,20], предполагая потенциальный прямой вклад этого варианта в фиброгенез и канцерогенез, которые не связаны с накоплением внутривнутрипеченочных триглицеридов [22]. Эти результаты позволяют предположить, что генотип PNPLA3 может быть использован в качестве инструмента для стратификации риска развития ГЦК в сочетании с другими хорошо известными факторами риска, например, функциональными тестами печени, портальной гипертензией и ее суррогатами. Однако для того, чтобы генотип PNPLA3 мог быть использован в клинической практике, необходима внешняя проверка этих результатов.

Transmembrane 6 superfamily member 2 (TM6SF2)

Подобно варианту PNPLA3 I148M, было показано, что вариант rs58542926 C > T в гене TM6SF2, кодирующий мутацию E167K, связан со стеатозом печени, а также с повышенным риском прогрессирующего заболевания печени и фиброза [23-26], но его прямая роль в предрасположенности к ГЦК оспаривается [26,27].

В более поздних работах было показано, что с печеночным стеатозом и риском прогрессирования фиброза при НАЖБП был ассоциирован вариант rs58542926 C>T в гене TM6SF2, кодирующем трансмембранный белок 6 суперсемейства-2, и вариант rs780094 в гене глюкокиназы GSKR [28]. Ген TM6SF2 кодирует 351-аминокислотный белок, содержащий 7 трансмембранных доменов, экспрессируемых клетками печени и кишечника человека. Вариант E167K гена TM6SF2 присутствует у 7,2% лиц европейского происхождения, 3,4% афроамерикан-

цев и 4,7% латиноамериканцев. В последующем было обнаружено, что вариант гена E167K гена TM6SF2 ухудшает липидирование (модификация белка, оказывающая влияние на внутриклеточную локализацию и функцию образующихся липопротеидов) и формирование липопротеинов очень низкой плотности в гепатоцитах и хиломикрон в энтероцитах. Это приводит к накоплению в клетках триглицеридов и снижению количества циркулирующих триглицеридов, богатых липопротеинами [29].

Все эти данные свидетельствуют о том, что генетические варианты, предрасполагающие к накоплению жира в печени, способствуют канцерогенезу в печени. Действительно, накопление гепатоцеллюлярного жира представляет собой ключевую особенность канцерогенеза печени [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия НАЖБП стала наиболее распространенным заболеванием печени в мире, и частота ее осложнений, таких как ГЦК, быстро возросла. Ожирение и диабет считаются не только основными триггерами развития заболевания, но и двумя независимыми факторами риска развития ГЦК. Однонуклеотидные полиморфизмы (PNPLA3, TM6SF2) связаны с восприимчивостью к развитию ГЦК и его прогрессированию. Поэтому для ранней диагностики и лечения ГЦК необходимо изучить дальнейший анализ механизмов, приводящих к ГЦК, для поиска новых терапевтических мишеней, а также биомаркеров для раннего выявления ГЦК у пациентов с НАЖБП/НАСГ.

Литература

1. Younossi, Z.M.; Koenig, A.B.; Abdelatif, D.; Fazel, Y.; Henry, L.; Wymer, M. *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology* 2016, 64, 73–84. [CrossRef] [PubMed]

2. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection. *Hepatology*. 2010;51:1820–32. [PubMed] [Google Scholar]
3. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Cohen JC, Hobbs HH. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461–1465 [PMID: 18820647 DOI: 10.1038/ng.257]
4. Тихомирова А.С., Кисляков В.А., Байкова И.Е. и др. Клинико-морфологические параллели полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):85–88. [Tikhomirova A.S., Kislyakov V.A., Baykova I.E. et al. Clinical-morphological parallels of the PNPLA3 gene polymorphism in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive*. 2018;90(2):85–88 (in Russ.)].
5. Dyson, J.; Jaques, B.; Chattopadyhay, D.; Lochan, R.; Graham, J.; Das, D.; Aslam, T.; Patanwala, I.; Gaggar, S.; Cole, M.; et al. Hepatocellular cancer: The impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J. Hepatol*. 2014, 60, 110–117. [CrossRef]
6. Pais, R.; Fartoux, L.; Goumard, C.; Scatton, O.; Wendum, D.; Rosmorduc, O.; Ratziu, V. Temporal trends, clinical patterns and outcomes of NAFLD-related HCC in patients undergoing liver resection over a 20-year period. *Aliment. Pharm. Ther.* 2017, 46, 856–863. [CrossRef]
7. Oldberg, D.; Ditah, I.C.; Saeian, K.; Lalehzari, M.; Aronsohn, A.; Gorospe, E.C.; Charlton, M. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients with Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2017, 152, 1090–1099. [CrossRef]
8. Liu, Z.; Yan, F.J. The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: Results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *J. Hepatol*. 2016, 70, 674–683. [CrossRef]
9. Younossi, Z.; Stepanova, M.; Ong, J.P.; Jacobson, I.M.; Bugianesi, E.; Duseja, A.; Eguchi, Y.; Wong, V.W.; Negro, F.; Yilmaz, Y.; et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2019, 17, 748–755. [CrossRef]
10. Belli, L.S.; Perricone, G.; Adam, R.; Cortesi, P.A.; Strazzabosco, M.; Facchetti, R.; Karam, V.; Salizzoni, M.; Andújar, R.L.; Fondevila, C.; et al. Impact of DAAs on liver transplantation: Major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J. Hepatol*. 2018, 69, 810–817. [CrossRef]
11. Basen-Engquist, K.; Chang, M. Obesity and Cancer Risk: Recent Review and Evidence. *Curr. Oncol. Rep*. 2011, 13, 71–76. [CrossRef] [PubMed]
12. Walker-Thurmond, K.; Thun, M.J.; Calle, E.E.; Rodriguez, C. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N. Engl. J. Med*. 2003, 348, 1625–1638.
13. Yao, K.F.; Ma, M. Meta-analysis reveals gender difference in the association of liver cancer incidence and excess BMI. *Oncotarget* 2017, 8, 72959–72971. [CrossRef] [PubMed]
14. Villa, E. Role of estrogen in liver cancer. *Womens Health* 2008, 4, 41–50. [CrossRef]
15. El-Serag, H.B.; Tran, T.; Everhart, J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004, 126, 460–468. [CrossRef]
16. Dávila, J.; Morgan, R.; Shaib, Y.; McGlynn, K.; El-Serag, H.B. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: A population based case control study. *Gut* 2005, 54, 533–539.

[CrossRef]

17. Caldwell, S.H.; Harris, D.M.; Patrie, J.T.; Hespenheide, E.E. Is NASH underdiagnosed among African Americans? *Am. J. Gastroenterol.* 2002, 97, 1496–1500. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

18. Romeo, S.; Kozlitina, J.; Xing, C.; Pertsemlidis, A.; Cox, D.; Pennacchio, L.A.; Boerwinkle, E.; Cohen, J.C.; Hobbs, H.H. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.* 2008, 40, 1461–1465. [CrossRef]

19. Singal, A.G.; Manjunath, H.; Yopp, A.C.; Beg, M.S.; Marrero, J.A.; Gopal, P.; Waljee, A.K. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014, 109, 325–334. [CrossRef]

20. Trépo, E.; Nahon, P.; Bontempi, G.; Valenti, L.; Falletti, E.; Nischalke, H.-D.; Hamza, S.; Corradini, S.G.; Burza, M.A.; Guyot, E.; et al. Association between the PNPLA3 (rs738409 C > G) variant and hepatocellular carcinoma: Evidence from a meta-analysis of individual participant data. *Hepatology* 2014, 59, 2170–2177. [CrossRef]

21. Grimaudo, S.; Pipitone, R.M.; Pennisi, G.; Celsa, C.; Cammà, C.; Di Marco, V.; Barcellona, M.R.; Boemi, R.; Enea, M.; Giannetti, A.; et al. Association Between PNPLA3 rs738409 C > G Variant and Liver-Related Outcomes in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019, in press. [CrossRef]

22. Valenti, L.; Motta, B.M.; Soardo, G.; Iavarone, M.; Donati, B.; Sangiovanni, A. PNPLA3 I148M polymorphism, clinical presentation, and survival in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE* 2013, 8, e75982. [CrossRef] [PubMed]

23. Speliotes, E.K.; Yerges-Armstrong, L.M.; Wu, J.; Hernaez, R.; Kim, L.J.; Palmer, C.D.; Gudnason, V.; Eiriksdottir, G.; Garcia, M.E.; Launer, L.J.; et al. Genome-Wide

Association Analysis Identifies Variants Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease That Have Distinct Effects on Metabolic Traits. *PLoS Genet.* 2011, 7, e1001324. [CrossRef] [PubMed]

24. Petta, S.; Miele, L.; Bugianesi, E.; Cammà, C.; Rosso, C.; Boccia, S. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE* 2014, 9, e87523. [CrossRef] [PubMed]

25. Kozlitina, J.; Smagris, E.; Stender, S.; Nordestgaard, B.G.; Zhou, H.H.; Tybjærg-Hansen, A.; Vogt, T.F.; Hobbs, H.H.; Cohen, J.C. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Genet.* 2014, 46, 352–356. [CrossRef]

26. Liu, Y.-L.; Reeves, H.L.; Burt, A.D.; Tiniakos, D.; McPherson, S.; Leathart, J.B.S.; Allison, M.E.D.; Alexander, G.J.; Piguat, A.-C.; Anty, R.; et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat. Commun.* 2014, 5, 4309. [CrossRef]

27. Falletti, E.; Cussigh, A.; Cmet, S.; Fabris, C.; Toniutto, P. PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 variants increase the risk of hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis. *Dig. Liver Dis.* 2016, 48, 69–75. [CrossRef]

28. Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2014;46(4):352–356. doi: 10.1038/ng.2901.

29. Petta S, Miele L, Bugianesi E, et al. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2014;9(2):e87523. doi: 10.1371/journal.pone.0087523.

30. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Commun.* 2014;5:4309. doi: 10.1038/ncomms5309. 34. Milano M, Aghemo

A, Mancina RM, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene E167K variant impacts on steatosis and liver damage in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. 2015;62(1): 111–117. doi: 10.1002/hep.27811.

УДК 616-091+371.64/.69

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Исаева А.М.

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

Аннотация. Сепсис - это опасное для жизни системное заболевание, связанное с нарушением регуляции реакции хозяина из-за вторжения в кровоток патогенов, таких как бактерии, вирусы, грибки или паразиты. В данном литературном обзоре авторы пишут о клинических параметрах или биологических маркерах для дифференциации системного поражения, вызванного инфекцией сепсиса и COVID-19, про инновационный метод (новый оптический биосенсор), а также о подходах к лечению тяжелой формы COVID-19 с сепсисом.

Ключевые слова: противовоспалительная терапия, цитокиновый шторм, хирургия, сепсис, тяжелый острый респираторный синдром, COVID-19.

Түйіндеме. COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗІНДЕГІ СЕПСИСТІҢ ЕРТЕ ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ ЕМДЕУ. Исаева А.М.

Сепсис – бактериялар, вирустар, саңырауқұлақтар немесе паразиттер сияқты патогендердің қан ағымына енуіне байланысты қожайын реакциясының реттелуінің бұзылуы өмірге қауіп төндіретін жүйелі ауру. Осы әдебиеттерге шолуда авторлар сепсис инфекциясы мен COVID-19 туындаған жүйелік зақымдануды саралау үшін клиникалық параметрлер немесе биологиялық маркерлер туралы, инновациялық әдіс (жаңа оптикалық биосенсор) және сепсиспен ауыратын науқастарды COVID-19 пандемиясы кезіндегі емдеу тәсілдері туралы жазады.

Түйін сөздер: қабынуға қарсы терапия, цитокиндік дауыл, хирургия, сепсис, ауыр жедел респираторлық синдром, COVID-19.

Summary. EARLY DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SEPSIS DURING COVID-19 PANDEMIC. A. M. Issayeva. Sepsis is a life-threatening systemic disease associated with dysregulation of the host response due to the invasion of the bloodstream by pathogens such as bacteria, viruses, fungi or parasites. In this literature review, the authors write about clinical parameters or biological markers for differentiating systemic damage caused by sepsis infection and COVID-19, about an innovative method (new optical biosensor), and about approaches to the treatment of severe COVID-19 with sepsis

Keywords: anti-inflammatory therapy, cytokine storm, surgery, sepsis, severe acute respiratory syndrome, COVID-19..

ВВЕДЕНИЕ

Сепсис - это опасное для жизни системное заболевание, связанное с нарушением регуляции реакции хозяина из-за вторжения в кровоток патогенов, таких как бактерии, вирусы, грибки или паразиты [1,2]. Глобальные оценки показывают, что около 49 миллионов человек страдают от сепсиса, что потенциально является причиной 11 миллионов смертей ежегодно [1,2]. Сепсис остается одной из основных причин предотвратимой смертности во всех возрастных группах [1,3] и полу. Таким образом, сепсис считается приоритетом здравоохранения Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), которая дала рекомендации о том, как улучшить профилактику, диагностику и лечение сепсиса [1,4].

Клинические проявления сепсиса начинаются с воспаления и прогрессируют до дисфункции органов кровообращения, связанной со значительными гематопатологическими изменениями. Четко определенные клинические признаки включают тромбоцитопению, гемолитическую анемию, микротромбоз сосудов, синдром полиорганной дисфункции, коагулопатию и септический шок. Другие проявления включают учащенное сердцебиение, дыхательную недостаточность, лихорадку, лейкопению, гипотензию, лейкоцитоз, цитокиновый шторм и высокую предрасположенность к инфекциям.

Цель. Провести обзор литературы по ранней диагностике и лечению сепсиса во время COVID-19, а также написать об инновационных методах в сфере диагностики сепсиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели описательный обзор литературы с помощью PubMed. Библиографический поиск проводился по следующим ключевым словам: противовоспалительная терапия, цитокиновый шторм, хирургия, сепсис, тяжелый острый респираторный

синдром, COVID-19. Библиографический поиск был проведен всеми авторами, которые выбрали, обобщили, написали и достигли консенсуса по рекомендациям.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

I. Ранняя диагностика сепсиса у пациентов с положительным COVID-19.

Клинические параметры или биологические маркеры для дифференциации системного поражения, вызванного инфекцией сепсиса и COVID-19.

В исследовании европейских ученых приняли участие около 2500 пациентов, чтобы изучить возможность и эффективность измерения маркеров в рутинных лабораторных тестах для диагностики и прогнозирования сепсиса у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Было обнаружено, что нарушение функции свертывания крови позволяет предположить наличие сепсиса, а другие параметры, представленные воспалительными факторами, включая IL-2R, IL-6 и СРБ, имеют умеренную прогностическую ценность в отношении коагулопатии. Установленная модель, использующая комбинацию прежних маркеров, таких как воспалительные индексы, потенциально способствовала раннему предупреждению сепсиса у пациентов с COVID-19. Это может помочь клиницистам и направить их в отношении принятия доступных мер для улучшения прогноза пациента [5].

Имеющиеся доказательства не дают ответа на вопрос, какие пациенты чрезмерно реагируют с точки зрения гипервоспаления и «цитокинового шторма»; хотя у других людей есть незначительные признаки, тот же микроорганизм может быть обнаружен в их дыхательных путях [6]. Итак, интересно и важно размышлять, и размышлять о причинах различных паттернов изменений до возникновения сепсиса при инфекции SARS-CoV-2.

Хорошо изучено, что цитокины играют важную роль в иммунной системе во время вирусных инфекций. Быстрый и эф-

фективно организованный интуитивный иммунный ответ - это авангард защиты от вирусных инфекций. Но несбалансированный и чрезмерный иммунный ответ может привести к повреждению иммунного организма [7]. Эксперименты *in vitro* показали, что после заражения SARS в высвобождении хемокинов и цитокинов участвуют в основном эпителиальные клетки дыхательных путей, дендритные клетки, моноциты и макрофаги [8;9]. После инфицирования MERS дендритные клетки, подобные плазматическим клеткам, в основном участвуют в высвобождении хемокинов и цитокинов. По данным ученых, после заражения SARS-CoV-2 в генерации воспалительных бурь в основном участвуют Т-лимфоциты. Сепсис может быть связан с эндогенной активацией коагуляции и фибринолиза во время COVID-19. Несколько исследований продемонстрировали, что нарушение регуляции прокоагулянтных и фибринолитических путей может однозначно вносить вклад в патофизиологию сепсиса. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения для получения более подробной информации [10].

Основываясь на выводах, мы думаем, что первое активированное воспаление может быть предвестником более поздней коагулопатии, которая в дальнейшем перерастает в септический шок и, в конечном итоге, вызывает полиорганную дисфункцию. Это предположение согласуется с предыдущей теорией, согласно которой уменьшение воспаления как один из традиционных методов патофизиологии сепсиса и устойчивости к внешним воздействиям считается интуитивно понятным способом реакции организмов на микроорганизмы [11]. Внутренний механизм может заключаться в том, что подмножества клеток, в основном состоящие из лимфоцитов, активируются и секретируют цитокины и хемокины во время раннего иммунного ответа организма, а затем постепенно истощаются и склонны к апоптозу. Множественные органы пациента повреждены из-за чрезмерного воспаления

и нарушения пути активации эндогенной коагуляции. Все это в конечном итоге приводит к нарушению гомеостаза организма.

Согласно последним исследованиям, COVID-19 в основном вызывает диффузное альвеолярное повреждение, связанное с прямым повреждением пневмоцитов, в отличие от других инфекций, которые вызывают повреждение из-за воспалительной гиперреактивности и повреждения эндотелия. Кроме того, он вызывает каскад цитокинов, подобный тому, который обнаруживается при бактериальном сепсисе или даже гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе. Все это приводит к неспецифическим респираторным симптомам с повышенной температурой, которая появляется часто, особенно в самых тяжелых случаях. До 10% пациентов также могут испытывать симптомы со стороны пищеварения, такие как диарея или тошнота.

Что касается аналитических параметров, в отличие от бактериального сепсиса, COVID-19 не вызывает повышенного количества лейкоцитов или классической нейтрофилии. Это было связано с лимфопенией примерно у 80% пациентов и легкой тромбоцитопенией в случаях с худшим прогнозом. Неспецифические повышенные уровни D-димера также часто встречаются.

Важно отметить, что уровень прокальцитонина не повышается в случаях инфекции COVID-19, согласно исследованиям, проведенным на сегодняшний день, а уровень прокальцитонина менее 0,5 нг / мл был обнаружен у 95% проанализированных пациентов. Этот момент важен в отношении сепсиса, где он является основным маркером, особенно при системных бактериальных инфекциях. Однако уровень С-реактивного белка (СРБ), как и в случае сепсиса, может повышаться в прямой зависимости от прогноза и тяжести заболевания, поскольку высокие уровни обнаруживаются в случаях гипоксемии и смертности.

**Инновационный метод:
Новый оптический биосенсор**

Новый оптический биосенсор (ОБ) [12] в месте оказания медицинской помощи, который может объединять показания традиционных пульсоксиметров с методами импульсной фотоплетизмографии (ИФП) с дополнительными длинами волн для получения информации об эндотелиальной функции, может быстро оценить тяжесть инфекции. В исследовании PROUD этот ОБ проходит в две разные фазы, каждая из которых соответствует разным сценариям серьезности инфекции. PROUD (импульсная фотоплетизмограмма как ранний инструмент для диагностики сепсиса с помощью двухэтапного подхода к развитию) - это клиническое исследование, которое проводилось в четырех исследовательских центрах Греции. На первом этапе записи выполнялись через последовательные промежутки времени у пациентов с высоким риском сепсиса, чтобы разработать алгоритм, который может выполнять эффективную диагностику. На втором этапе алгоритм был применен в когорте пациентов с вирусными инфекциями для диагностики COVID-19 и последующей степени тяжести.

В исследовании использовали двухэтапный подход для разработки устройства для оказания неотложной медицинской помощи, основанного на ИФП, для диагностики тяжелых инфекций [12]. ОБ интегрировал информацию о частоте сердечных сокращений, пульсоксиметрии, функции почек, уровнях NO, диаметре сосудов и наличии воспаления и предоставил на первом этапе диагностику сепсиса со 100% специфичностью и 100% положительной прогностической ценностью, чтобы работать лучше, чем биомаркеры. Использование прокальцитонина может помочь повысить чувствительность диагностики сепсиса. Достоинством этого первого этапа является исчерпывающий дизайн исследования, требующий записи каждые два часа в течение трех последовательных дней, чтобы совпадать с записью диагноза сепсиса. Когда началась пандемия COVID-19, мы спросили,

может ли этот ОБ помочь в другом возникающем сценарии диагностики инфекции SARS-CoV-2 и выявления тяжести среди пациентов, поступивших с симптомами, совместимыми с вирусными инфекциями. Необходимо отметить, что в отличие от первой фазы, которая включала последовательные записи, вторая фаза содержала одну единственную запись, которая интерпретировалась на основе настройки алгоритма ОБ с первой фазы. На этом втором этапе одна единственная запись может обеспечить точную оценку тяжести COVID-19. Нет никаких сомнений в том, что одно обследование не может диагностировать этиологию одной вирусной инфекции. Однако в свете нынешней пандемии, когда при каждом поступлении в экстренные службы возникает подозрение на COVID-19 и когда окончательная молекулярная диагностика задерживается на несколько часов, наличие инструмента, который может на ранней стадии отслеживать тяжесть и оперативно принимать меры, становится ценным помощником. ОБ был аналогичен СРБ для дискриминации пациентов с тяжелой инфекцией. Это последнее наблюдение имело большое значение, поскольку оно раскрывает финансовую выгоду для системы здравоохранения, введенной с новым ОБ: а) ОБ можно использовать повторно, чтобы сэкономить деньги на измерениях биомаркеров; и б) он обеспечивает диагностический вывод намного быстрее, чем лабораторный анализ, запрошенный для СРБ [12].

II. Подходы к лечению тяжелой формы COVID-19: уроки сепсиса

Гипервоспалительный ответ

Повышенные уровни провоспалительных цитокинов, наблюдаемые в тяжелых случаях COVID-19 [13], предполагают, что предотвращение такой усиленной реакции иммунной системы может улучшить клинический исход. Следовательно, рекомендации по лечению синдрома тяжелой воспалительной реакции при сепсисе могут принести пользу пациентам с тяжелой

формой COVID-19. При сепсисе и септическом шоке подавление побочных воспалительных реакций является рекомендуемой дополнительной терапией, для которой используются кортикостероиды [14]. Интересно, что шесть когортных исследований подтвердили, что использование стероидов было связано с лучшими клиническими результатами у пациентов с COVID-19 [15]. Однако два когортных исследования сообщили об отрицательных результатах - более высоком риске инфекций кровотока и более низкой десятидневной ремиссии. Важно отметить, что все когортные исследования имели искажающие факторы, которые ограничивают их обобщаемость. Следовательно, использование иммунодепрессантов, таких как кортикостероиды, требует обширных испытаний, чтобы подтвердить их фактическую пользу, прежде чем рекомендовать их для лечения COVID-19. Возможно, введение иммунодепрессантов следует рассматривать в индивидуальном порядке, а их использование следует ограничить гипервоспалительной фазой COVID-19. Даже введение иммунодепрессантов в гипервоспалительной фазе должно проводиться с особой осторожностью, чтобы избежать предрасположенности пациентов к оппортунистическим инфекциям [16].

Однако не существует специальных лабораторных тестов на гипервоспалительную реакцию, даже на сепсис, которые можно было бы напрямую перенести на COVID-19. Предполагается, что оценка спектра параметров, таких как скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, вязкость плазмы, IL-6, IL-8, прокальцитонин, ферритин плазмы, растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы и липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов, может обеспечить понимание гипервоспалительного статуса пациента [17]. Поэтому необходимо разработать передовые молекулярные методы для точной оценки гипервоспалительного статуса. Это могло бы улучшить управление COVID-19.

В частности, с такими диагностическими методами было бы легче узнать, вводить ли пациенту иммунодепрессивный агент и когда.

Иммуносупрессия

Накапливаются данные, свидетельствующие о причастности иммуносупрессии к тяжелой форме COVID-19. Таким образом, лечение COVID-19 должно быть направлено на устранение иммуносупрессии и предотвращение возникающих в результате оппортунистических инфекций. Предыдущие исследования механизма иммуносупрессии во время сепсиса предполагали сверхэкспрессию запрограммированной смерти-1 (PD-1), иммунной контрольной точки и ее лиганда, известного как лиганд запрограммированной смерти-1 (PDL-1) [18]. Известно, что сверхэкспрессия других иммунных контрольных точек, таких как цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 и аттенуатор В- и Т-лимфоцитов, также способствует подавлению иммунитета. Кроме того, подавление HLA-DR, ускоренная гибель или истощение лимфоцитов, а также клональная экспансия противовоспалительных клеток - все это известные корреляты иммуносупрессии во время сепсиса [19]. Интересно, что блокирование иммунных контрольных точек, в частности PD-1 / PDL-1, доказало, что восстанавливает иммунную компетентность, хотя и доклинически [19]. Следовательно, эти важные иммунные контрольные точки остаются привлекательными терапевтическими целями, которые следует исследовать для лечения COVID-19. Также следует рассмотреть другие подходы к иммуностимуляции для лечения пациентов с иммунодефицитом COVID-19. Этот поиск должен включать витамины, антиоксиданты и другие пищевые добавки, которые могут повысить иммунный ответ. Вероятно, нацелить иммуностимулирующую терапию на тяжелую фазу, когда иммунная система находится под угрозой.

Гиповолемия

Гиповолемия, приводящая к гипотен-

зии, снижению венозного возврата, низкой перфузии тканей и полиорганной дисфункции, связана с септическим шоком [20]. Следовательно, жидкостная реанимация с целью восстановления внутрисосудистого объема, адекватной перфузии тканей и гомеостаза органов часто проводится при лечении септического шока, хотя и с осторожностью в отношении перегрузки легочной жидкостью [21]. Реанимация жидкости также может быть рассмотрена для лечения COVID-19, но при соблюдении соответствующих рекомендаций относительно типа, объема и продолжительности жидкости. Пациентам с септическим шоком, у которых наблюдается стойкая гипотензия, несмотря на рациональную жидкостную реанимацию, рекомендованы вазопрессоры и инодилататоры для восстановления тканевой перфузии, системного сосудистого сопротивления, сердечного выброса и артериального давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом сценарии большинство смертей среди тяжелобольных пациентов с COVID-19 вызвано сепсисом. Фактически, клинические характеристики, показанные этими пациентами, соответствуют типичным характеристикам пациентов с сепсисом. Интересно, что при проведении посевов образцов у пациентов с сепсисом из когорты COVID-19 около 80% пациентов не имели бактериальной или грибковой инфекции. Таким образом, вирусная инфекция может быть единственной причиной сепсиса. Таким образом, ожидается, что сепсис ухудшит клинические фенотипы этих пациентов с COVID-19 в критическом состоянии.

Литература

1. Olwal CO, Nganyewo NN, Tapela K, et al. *Parallels in Sepsis and COVID-19 Conditions: Implications for Managing Severe COVID-19. Front Immunol.* 2021;12:602848. Published 2021 Feb 3. doi:10.3389/fimmu.2021.602848

2. Chang JC. *Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. Thromb J* (2019) 17:1–9. 10.1186/s12959-019-0198-4

3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. *Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet* (2020) 395:200–11. 10.1016/S0140-6736(19)32989-7

4. Schlapbach LJ, Trüch J, Roger T. *Editorial: The immunology of sepsis—understanding host susceptibility, pathogenesis of disease, and avenues for future treatment. Front Immunol* (2020) 11:1–4. 10.3389/fimmu.2020.01263

5. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. *Recognizing sepsis as a global health priority - a WHO resolution. N Engl J Med* (2017) 377:414–7. 10.1056/NEJMp1707170

6. 5

7. Ye G, Pan Z, Pan Y, et al. *Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. J Infect.* 2020;80(5):e14-e17. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.001

8. Scheuplein F, Lamont DJ, Poynter ME, Boyson JE, Serreze D, Lundblad LK, et al. *Mouse Invariant Monoclonal Antibody NKT14: A Novel Tool to Manipulate iNKT Cell Function In Vivo. PLoS One.* 2015;10(10):e0140729 10.1371/journal.pone.0140729

9. Tynell J, Westenius V, Rönkkö E, et al. *Middle East respiratory syndrome coronavirus shows poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells. J Gen Virol.* 2016;97(2):344-355. doi:10.1099/jgv.0.000351

10. Jose RJ, Manuel A. *COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Epub 2020 Apr 27.

PMID: 32353251; PMCID: PMC7185942.

11. Rosen MA, DiazGranados D, Dietz AS, Benishek LE, Thompson D, Pronovost PJ, Weaver SJ. Teamwork in healthcare: Key discoveries enabling safer, high-quality care. *Am Psychol*. 2018 May-Jun;73(4):433-450. doi: 10.1037/amp0000298. PMID: 29792459; PMCID: PMC6361117.

12. Doulou S, Leventogiannis K, Tsilika M, et al. A novel optical biosensor for the early diagnosis of sepsis and severe Covid-19: the PROUD study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):860. Published 2020 Nov 19. doi:10.1186/s12879-020-05607-1

13. Olwal CO, Nganyewo NN, Tapela K, et al. Parallels in Sepsis and COVID-19 Conditions: Implications for Managing Severe COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:602848. Published 2021 Feb 3. doi:10.3389/fimmu.2021.602848

14. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. *Cleveland Clinic J Med* (2020) 87:53-64. 10.3949/ccjm.87a.18143

15. Schoot TS, Kerckhoffs APM, Hilbrands LB, van Marum RJ. Immunosuppressive drugs and COVID-19: a review. *Front Pharmacol* (2020) 11:1-20. 10.3389/fphar.2020.01333

16. Otto GP, Sossdorf M, Claus RA, Rödel J, Menge K, Reinhart K, et al. The late phase

of sepsis is characterized by an increased microbiological burden and death rate. *Crit Care* (2011) 15:1-8. 10.1186/cc10332

17. Khan A, Khan WM, Ayub M, Humayun M, Haroon M. Ferritin Is a Marker of Inflammation rather than Iron Deficiency in Overweight and Obese People. *J Obes* (2016) 2016:1-7. 10.1155/2016/1937320

18. Liu Q, Li CS. Programmed cell death-1/programmed death-ligand 1 pathway: A new target for sepsis. *Chin Med J* (2017) 130:986-92. 10.4103/0366-6999.204113

19. Patil N, Guo Y, Luan L, Sherwood E. Targeting Immune Cell Checkpoints during Sepsis. *Int J Mol Sci* (2017) 18:1-24. 10.3390/ijms18112413

20. Hattori Y, Hattori K, Suzuki T, Matsuda N. Recent advances in the pathophysiology and molecular basis of sepsis-associated organ dysfunction: Novel therapeutic implications and challenges. *Pharmacol Ther* (2017) 177:56-66. 10.1016/j.pharmthera.2017.02.040

21. Malbrain MLNG, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intens Care* (2018) 8:1-16. 10.1186/s13613-018-0402-x.

УДК: 617.52-089.844

БЕЗБОЛЕЗНЕННЫЙ И ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ПОДТЯЖКИ КОЖИ: SMAS-ЛИФТИНГ

Абдыкеримова К.Б., Албаева Л.К., Ахилбек Д.Н., Тореккул Д.Б.
НАО «Национальный медицинский университет» имени С.Д.Асфендиярова
г.Алматы, Республика Казахстан

Аннотация. Техника подтяжки лица складками SMAS (поверхностная мышечно-апоневротическая система) была разработана, чтобы обеспечить эффективное средство приостановки мягких тканей лица, помимо простого подтягивания кожи. Разработанный шведским пластическим хирургом Тордом Скугом в 1970-х годах, он становится все более популярным

в качестве метода омоложения лица.

Ключевые слова: хирургия, пластическая хирургия, SMAS-лифтинг, подтяжка кожи, старение.

Түйіндеме. АУРУ СЕЗІМІНСІЗ ЖӘНЕ ТЕРІНІҢ СЕРПІМДІЛІГІН ЖОҒАРЫ ДЕҢГЕЙДЕ АРТТЫРУ: SMAS LIFTING. Абдыкеримова К.Б., Албаева Л.К., Ахилбек Д.Н., Төрекүл Д.Б.

SMAS (бет жүйесі мускуло-апоневротикалық) техникасы теріні қатайтудан басқа, беттің жұмсақ тіндерін қартаюын тоқтатуы үшін тиімді құрал ретінде жасалған. 1970 жылы швед пластикалық хирургі Торд Скуг бет терісін жасарту әдісі арқылы танымал бола бастады.

Түйін сөздер: хирургия, пластикалық хирургия, SMAS көтеру, терінің қатаюы, қартаю.

Summary. PAINLESS AND HIGHLY EFFECTIVE SKIN LIFTING METHOD: SMAS LIFTING. K. B. Abdykerimova, L. K. Albayeva, D. N. Akhilbek, D. B. Torekul. The SMAS (Superficial Musculo-Aponeurotic System) fold-lift technique has been developed to provide an effective means of suspending the soft tissues of the face, in addition to simply tightening the skin. Developed by Swedish plastic surgeon Tord Skoog in the 1970s, it has become increasingly popular as a facial rejuvenation method.

Keywords: surgery, plastic surgery, SMAS lifting, skin tightening, aging.

ВВЕДЕНИЕ

Подтяжка лица или ритидэктомия - одна из самых распространенных косметических хирургических процедур, выполняемых в Соединенных Штатах. Старение вызывает опускание кожи и мягких тканей, а также липоатрофию, приводящую к деформации слезной канавки, явной пальпобромаларной борозде, потере объема скуловой кости, челюстей, увеличению носогубных складок и морщин марионеток. Подтяжка лица перемещает мягкие ткани вверх, чтобы придать лицу объем и более молодой вид. На протяжении многих лет процедура подтяжки лица развивалась от простого разрезания кожных складок до краниальной подвески с минимальным доступом (MACS) и более сложных манипуляций с поверхностной мышечно-апоневротической системой (SMAS). В настоящее время существует несколько методов подтяжки лица [1].

Область головы и шеи состоит из пяти слоев от поверхностного до глубокого: кожа, подкожно-жировая клетчатка, поверхностная фасция, рыхлая апоневротическая ткань и глубокая фасция. Поверхностная

фасция известна как SMAS, в зависимости от области лица. Техника расширенной SMAS включает диссекцию по типу sub-SMAS и вытягивание SMAS кзади и вверх [2]. Причина использования термина «расширенный» заключается в том, что этот метод препарирует SMAS более тщательно и удаленно, чем любой другой метод. Кроме того, было показано, что расширенная техника SMAS обеспечивает омоложение средней зоны лица. Это достигается за счет взятия впавшей ткани в головку для увеличения объема лица, увеличения скуловой поверхности и, следовательно, более молодого телосложения [3].

Цель. Провести литературный обзор по SMAS-лифтингу и описать анатомические, физиологические особенности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения взаимосвязи был сделан обзор научных публикаций, по ключевым словам, на русском и английском языках в научных базах, таких как PubMed, Google Scholar, Elsevier, Cochrane, Web of

Science и Cyberleninka. Нами был использован фильтр глубины исследований не более 10 лет, а также были исключены все статьи, не относящиеся к данной тематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Область головы и шеи состоит из пяти важных слоев, которые должен знать любой хирург. От поверхностного до глубокого - это кожа, подкожная ткань / поверхностная ареолярная ткань, поверхностная фасция, рыхлая ареолярная ткань и глубокая фасция. На уровне средней зоны лица поверхностная фасция называется поверхностной мышечно-апоневротической системой или SMAS. Номенклатура третьего слоя различается в зависимости от района; например, лобная мышца на лбу, височно-теменная фасция (ВПФ) в височной области, SMAS в средней части лица и платизма на шее. Глубокие фасциальные слои также имеют разную номенклатуру в зависимости от места их расположения. Это глубокая височная фасция (DTF) или височная мышца фасция, околоушно-сосновая фасция, надкостница в коже черепа. [4]

SMAS различается по толщине в зависимости от области лица, с более плотной тканью на латеральной стороне лица и скудной тканью на медиальной стороне. SMAS также обычно имеет более плотную адгезию к коже и более слабую адгезию к пятому слою, что позволяет проводить тупое рассечение суб-SMAS. Фиброзные соединения, называемые лицевыми или удерживающими связками, существуют и особенно важны для поддержки и стабильности окружающих слоев. Есть два типа: кожно-костные связки и связки, которые соединяются между третьим и пятым слоями. Эти связки освобождаются хирургическим путем во время рассечения тканей при подтяжке лица, чтобы обеспечить подвижность лоскутов, а затем их функцию имитируют швы. К наиболее важным связкам лица относятся сращение височной связки, латеральное утолщение орбиты, скуловая связка

и т.д. [5]

Модиолярный полуостров - это периоральная область лица выше нижнечелюстной связки и ниже скуловой связки. Эта область никогда не пересекается при использовании расширенной SMAS техники. Иногда он служит местом перекуса для наложения швов, подводящих эту ткань к головке.

Поверхностный жир средней зоны лица называется скуловым жиром. Этот жир придает лицу объем и молодой вид. Одним из преимуществ расширенной техники SMAS является возвращение этого объема и усиление скулового выступа.

Ветви лицевого нерва после прохождения околоушной железы проходят разное течение. Эти ветви проходят поверхностно к околоушно-сосновой фасции. Каждая ветвь лицевого нерва иннервирует мышцы через глубокую поверхность, за исключением подбородочной мышцы, поднимающей угловой мышцы живота и букцинаторной мышцы [6]. Это важно помнить, чтобы не повредить нервы во время рассечения. Также важно знать траекторию каждой ветви через лицо.

- Структура и функции

SMAS соединяет лицевые мышцы с дермой, и его цель - передавать, распределять и усиливать активность всех лицевых мышц. Он имеет тесную связь с наиболее поверхностными фасциальными плоскостями лица и шеи. Macchi et al. описывают SMAS как центральное сухожилие для скоординированного мышечного сокращения лица и обеспечивающее функциональную роль движения для выражения.

- Эмбриология

Поверхностная мускулатура лица происходит от мезенхимы второй дуги, которая мигрирует во время развития и образует домышечную пластинку. Эти предмышечные пластинки в конечном итоге дают начало нижнечелюстным, височным, подглазничным и шейным пластинкам в течение восьмой недели эмбриогенеза. Платизмальная мышца происходит от части шейной пла-

стинки, которая охватывает нижние части околоушной железы и щеки, тогда как SMAS происходит от верхней части [7].

- Кровоснабжение и лимфатика

Поверхностная мышечно-апоневротическая система получает кровоснабжение от поперечной лицевой артерии, которая также снабжает кровью широкую область боковой скуловой области лица. Поскольку это судно идет прямо через SMAS, существует риск пересечения этого сосуда во время подъема SMAS [8]. Поднятие SMAS - это этап операций по подтяжке лица, технически известных как «ритидэктомия», а также для реконструкции лица после процедур паротидэктомии. Поэтому очень важно соблюдать осторожность, чтобы избежать любой непосредственной опасности для поперечной лицевой артерии и даже сосудисто-нервных структур, расположенных близко к этой области.

SMAS также частично получает артериальное кровоснабжение от кожно-мышечных перфораторов лицевой артерии.

Мелкие лимфатические сосуды, лежащие глубоко в SMAS, в основном протекают в преаурикулярные или подчелюстные лимфатические узлы, которые затем впадают в переднюю шейную цепь [9].

- Нервы

Ветви лицевого нерва (CN VII) - это наиболее анатомически значимые нервы, расположенные в непосредственной близости от SMAS, лицевых мышц и связанных с ними фасциальных слоев. Лицевой нерв выходит из черепа ниже козелка уха. Проксимальные ветви лицевого нерва, в первую очередь височный, скуловой и маргинальный нижнечелюстные нервы, проходят глубоко в SMAS после выхода из околоушной железы [10]. Несмотря на существующее анатомическое несоответствие, верхняя удерживающая жевательная связка и скуловая связка образуют бороздку, через которую проходит верхняя скуловая ветвь лицевого нерва.

Еще один нерв, который стоит перечис-

лить, - большой ушной нерв. Этот нерв берет начало от шейного сплетения, проходит снизу, пересекая грудинно-ключично-сосцевидную мышцу примерно на 6 см ниже слухового прохода, и проходит глубоко в SMAS вдоль внешней яремной вены [11].

Единственные нервы, которые проходят поверхностно к SMAS, - это сенсорные ветви тройничного нерва.

- Мышцы

SMAS значительно виден в щечной, височной, скуловой и платизме. Таким образом, соответствующие мышцы коррелируют или служат анатомической границей SMAS.

SMAS дополнительно задействует более мелкие и сложные мышцы. Эта группа мышц включает orbicularis oculi, orbicularis oris, occipitofrontalis и мышцу, поднимающую верхнюю губу [12].

Лоб, носогубные складки и области носа обычно не включаются в SMAS, хотя имеется литература, в которой сообщается о нескольких анатомических вариантах с участием этих мышц.

- Физиологические варианты

Существует несколько физиологических вариантов SMAS, но основная масса различий, по-видимому, существует из-за отсутствия единообразных крупномасштабных исследований трупов с использованием гистологического и макроскопического вскрытия. Исследование Khawaja et al. проанализировали SMAS во время 800 процедур подтяжки лица. Они использовали термин SMAFS, который означает поверхностную мышечно-апоневротическую жировую систему, вместо SMAS. Из этого исследования они пришли к выводу, что существует шесть определенных вариантов SMAFS. Эти шесть вариантов - перепончатый, жировой, смешанный (мембранно-жировой, мясисто-жировой и другие), островной (сломаный), мясистый и волокнистый. Варианты, описанные в этом исследовании, в основном связаны с разнообразием более глубоких жировых слоев SMAS. Некоторые

варианты могут быть вызваны врожденной аномалией или атрофией и полостью из-за повторных инъекций ботокса или даже использования стероидов. Они определили, что варианты SMAFS повлияли на процедуру и результат операции по подтяжке лица. Оперативная техника наложения пластинок, подъема, удаления массы и прикрепления SMAFS к костной надкостнице должна соответствовать типу имеющегося SMAFS, что необходимо для подходящего косметического и хирургического успеха.[13]

- Хирургические аспекты

SMAS играет жизненно важную роль в ритидэктомии, часто известной как процедура подтяжки лица. Хирургическое маневрирование и подтяжка SMAS позволяют полностью омолодить лицо. SMAS более ценен для улучшения нижней трети лица, чем средней части лица. Клиническая полезность SMAS в первую очередь признана в эстетической хирургии и используется в процедурах, направленных на изменение возрастного обвисания лицевого жира. Эти операции включают в себя верхнее поднятие SMAS для поднятия поверхностных кожных и мышечных структур. Сообщения о клинических случаях предполагают, что 50% всех ритидэктомий состоят, по крайней мере, из некоторого типа манипуляции и рассечения SMAS. Таким образом, исследования отражают клиническое и хирургическое значение SMAS в косметических и дерматологических хирургических процедурах [14].

- Клиническое значение

В дополнение к разветвлениям косметической хирургии SMAS и другие лицевые мышцы могут демонстрировать участие в нескольких патологических процессах. Денервация и атрофия могут возникать при патологиях, поражающих лицевой нерв, включая паралич Белла, миастению, миотоническую дистрофию и некоторые новообразования. Эти неопластические состояния включают лимфому, аденоидно-кистозную карциному и дермоидные кисты. Мышцы

лица, включая SMAS, могут демонстрировать аномалии после инфекции или травмы.

Как описано ранее, предпринимались многочисленные попытки очертить и дать более четкое анатомическое определение SMAS. Однако существуют несоответствия не только в отношении его анатомического расположения, но и в отношении его общей морфологии и базовой терминологии. Есть даже некоторые исследователи, сомневающиеся в его существовании. Одно из основных разногласий связано с вложением в скуловую мышцу SMAS. Machi et al. в ходе гистологических исследований сообщили, что SMAS действительно воздействует на скуловую мышцу, в то время как Gassner et al. утверждают, что это не так. Другое часто обсуждаемое несоответствие - это его связь с околоушной фасцией. Предыдущие исследования несколько неубедительны по этому поводу [15].

Напротив, самые последние исследования сходятся во мнении, что SMAS - это полностью отдельный слой, который лежит поверхностно по отношению к фасции околоушной железы или околоушно-де-маскетерной фасции. Отношение к передней части носогубной складки также неоднозначно. Тем не менее, большинство согласны с тем, что носогубная складка непрерывна и даже продолжается, по крайней мере, в некоторой части orbicularis oris. Несмотря на эти несоответствия, SMAS, безусловно, играет жизненно важную роль в обеспечении эластичности и поддержки лица, а также в облегчении координации мышечной активности щеки [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ритидэктомии, даже менее инвазивные варианты, такие как подтяжка лица с помощью складок SMAS, относятся к числу наиболее обширных косметических процедур, выполняемых на голове и шее, и требуют квалифицированной команды для обеспечения успешных результатов. Оперирующий хирург должен тщательно оценивать

кандидатуру отдельных пациентов перед операцией и консультировать их, чтобы сформировать разумные ожидания, которые максимизируют удовлетворение как пациента, так и хирурга результатами процедуры. Некоторые пациенты могут не подходить для хирургического вмешательства, и другие неинвазивные процедуры, такие как шлифовка кожи или инъекции, могут быть для них более подходящими вариантами. Перед операцией необходимо тщательно обсудить риски осложнений и обеспечение пациентам доступа к медсестрам в течение периоперационного периода, чтобы они могли ответить на вопросы и дать рекомендации по уходу за собой, облегчит процесс выздоровления. Также важен медицинский фотограф для пред- и послеоперационной фото-документации, и многим пациентам будет полезно посетить косметолога после полного выздоровления.

Литература

1. Broughton M, Fyfe GM. *The superficial musculoaponeurotic system of the face: a model explored. Anat Res Int.* 2013;2013:794682.
2. Owsley JQ. *SMAS-platysma facelift. A bidirectional cervicofacial rhytidectomy. Clin Plast Surg.* 1983 Jul;10(3):429-40.
3. Macchi V, Tiengo C, Porzionato A, Stecco C, Vigato E, Parenti A, Azzena B, Weiglein A, Mazzoleni F, De Caro R. *Histotopographic study of the fibroadipose connective cheek system. Cells Tissues Organs.* 2010;191(1):47-56.
4. Pessa JE. *SMAS Fusion Zones Determine the Subfascial and Subcutaneous Anatomy of the Human Face: Fascial Spaces, Fat Compartments, and Models of Facial Aging. Aesthet Surg J.* 2016 May;36(5):515-26.
5. De la Cuadra-Blanco C, Peces-Peña MD, Carvallo-de Moraes LO, Herrera-Lara ME, Mérida-Velasco JR. *Development of the platysma muscle and the superficial musculoaponeurotic system (human specimens at 8-17 weeks of development). ScientificWorldJournal.* 2013;2013:716962.
6. Dorafshar AH, Borsuk DE, Bojovic B, Brown EN, Manktelow RT, Zuker RM, Rodriguez ED, Redett RJ. *Surface anatomy of the middle division of the facial nerve: Zuker's point. Plast Reconstr Surg.* 2013 Feb;131(2):253-257.
7. Rohrich RJ, Pessa JE. *The anatomy and clinical implications of perioral submuscular fat. Plast Reconstr Surg.* 2009 Jul;124(1):266-271.
8. Yang AJ, Hohman MH. *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Mar 28, 2021. Rhytidectomy.*
9. Cakmak O, Emre IE. *Surgical Anatomy for Extended Facelift Techniques. Facial Plast Surg.* 2020 Jun;36(3):309-316.
10. Sadati K, Motakef S. *Triple-C SMAS Plication Facelift for Natural Facial Rejuvenation. Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019 Dec;7(12):e2575.
11. Klein JA, Jeske DR. *Estimated Maximal Safe Dosages of Tumescence Lidocaine. Anesth Analg.* 2016 May;122(5):1350-9.
12. Tonnard P, Verpaele A. *The MACS-lift short scar rhytidectomy. Aesthet Surg J.* 2007 Mar-Apr;27(2):188-98.
13. Pérez P, Hohman MH. *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Feb 17, 2021. Mid Face Facelift.*
14. Pérez P, Hohman MH. *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Feb 17, 2021. Neck Rejuvenation.*
15. Moyer JS, Baker SR. *Complications of rhytidectomy. Facial Plast Surg Clin North Am.* 2005 Aug;13(3):469-78.
16. Hohman MH, Bhama PK, Hadlock TA. *Epidemiology of iatrogenic facial nerve injury: a decade of experience. Laryngoscope.* 2014 Jan;124(1):260-5.

УДК 616-089.844:18

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕЛА: ЛИПОСАКЦИЯ С УЧЕТОМ ТОПОГРАФОАТОМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ

К.Б.Абдыкеримова, А.К.Канат, А.Т.Қадырғазы, Т.Р.Жұмабаев
НАО «Национальный медицинский университет»
имени С.Д.Асфендиярова
г.Алматы, Республика Казахстан

Аннотация. С тех пор, как Иллоуз представил методику липопластики на Ежегодном собрании Американского общества пластических и реконструктивных хирургов в 1982 году, липосакция стала одной из наиболее часто выполняемых процедур эстетической хирургии. Эволюция липосакции привела к совершенствованию техники и повышению стандартов ухода за пациентами. Наиболее распространенная область для удаления жира - это область между подгрудной складкой и ягодичной складкой, а именно живот, бока, вертельная область, поясничная область и ягодичная область. Липосакция все чаще используется в качестве дополнения к другим эстетическим процедурам, таким как увеличение груди, цервикопластика, абдоминопластика, перенос ягодичного жира и коррекция контуров тела после бариатрической хирургии.

Ключевые слова: хирургия; пластическая хирургия; липосакция; жировая масса; моделирование тела.

Түйіндеме. ДЕНЕ БІТІМДІ ӨЗГЕРТУ: ТОПОГРАФОАТОМИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІК-ТЕРДІ ЕСКЕРУІМЕН БОЛАТЫН ЛИПОСАКЦИЯ. Абдыкеримова К.Б., Канат А.К., Қадырғазы А.Т., Жұмабаев Т.Р.

1982 жылы Иллоус Американдық пластикалық және реконструктивті хирургтар қоғамында липопластиканы ұсынғаннан бері, липосакция эстетикалық хирургияның ең жиі орындалатын процедураларының бірі болды. Липосакция эволюциясы техниканы жақсартуға және пациенттерге күтім жасау стандарттарын жоғарылатуға әкелді. Майды кетірудің ең көп тараған аймағы - кеуде қатпар мен плутеальды қатпар арасындағы аймақ, атап айтқанда іш, бүйір, трохантериялық аймақ, бел аймағы мен бөксе аймағы. Липосакция бариатриялық хирургиядан кейін кеуде үлкейту, цервикопластика, абдоминопластика, плутеальды майдың ауысуы және дененің контуры сияқты басқа да эстетикалық процедураларға қосымша ретінде қолданылады.

Түйін сөздер: хирургия; пластикалық хирургия; липосакция; май массасы; денені модельдеу

Summary. BODY MODELING: LIPOSUCTION TAKING INTO ACCOUNT TOPOGRAPHIC FEATURES. K.B. Abdykerimova, A.K. Kanat, A. T. Kadyrgazy, T. R. Zhumabayev.

Ever since Illouz introduced lipoplasty to the American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons' Annual Meeting in 1982, liposuction has become one of the most commonly performed aesthetic surgery procedures. The evolution of liposuction has led to improved techniques and

increased standards of patient care. The most common area for fat removal is the area between the chest fold and the gluteal fold, namely the abdomen, sides, trochanteric region, lumbar region, and gluteal region. Liposuction is increasingly being used as an adjunct to other aesthetic procedures such as breast augmentation, cervicoplasty, abdominoplasty, gluteal fat transfer and body contouring after bariatric surgery.

Keywords: *surgery*; plastic surgery; liposuction; fat mass; body modeling

ВВЕДЕНИЕ

Идея хирургического удаления жировой массы из определенных участков тела появилась не недавно. Первая попытка была предпринята во Франции в 1921 году, когда Шарль Дюжаррье удалил подкожно-жировую клетчатку икры и коленей танцовщицы с помощью маточной кюретки [1]. Катастрофическим исходом стала ампутация ноги танцовщицы. В последующие годы другие ученые разработали различные методы удаления подкожного жира. Однако все эти методы привели к образованию нежелательных гематом или рубцов [2-5].

Основы современной липосакции были заложены в 1974 году Арпадом и Джулиано Фишерами в Италии [6]. Однако только в 1987 году Джеффри Кляйн ввел новшество в эту область, разработав тумесцентную технику, которая устранила высокий риск чрезмерного кровотечения, которое обычно наблюдается во время липосакции, что сделало эту процедуру гораздо более безопасной [7-9]. Развитие тумесцентной техники позволило удалить большее количество жира в гораздо более безопасной среде. Это нововведение в сочетании со знанием того, что жировая ткань является очень метаболически активным органом, заставили ученых поверить в то, что липосакция может быть жизнеспособным методом улучшения метаболического профиля за счет немедленной потери жировой массы тела, таким образом, функционируя в качестве возможного вспомогательного средства при лечении ожирения и сопутствующих заболеваний [10-11].

Цель: Литературный обзор по безопас-

ности и технике коррекции фигуры с помощью липосакции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен обзор научных публикаций, по ключевым словам, на русском и английском языках в научных базах, таких как PubMed, Google Scholar, Elsevier, Cochrane, Web of Science и Cyberleninka. Нами был использован фильтр глубины исследований не более 10 лет, а также были исключены все статьи, не относящиеся к данной тематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Существует ряд важных ориентиров в костях и мягких тканях, которых следует идентифицировать во время предоперационной маркировки (рисунок 1). Костные ориентиры включают парные передне-верхние подвздошные гребни, лобковый симфиз, мечевидный отросток и реберный край с обеих сторон. Эти ориентиры обычно можно пальпировать у всех пациентов, независимо от индекса массы тела (ИМТ). Эти костные ориентиры будут служить исходными ориентирами для предоперационной разметки, чтобы идентифицировать среднюю линию и гарантировать симметрию окончательного запланированного разреза. Важно отметить, что отметки на коже могут значительно смещаться по сравнению с костными отметками, особенно у пациентов со значительной дряблостью мягких тканей. Вот почему важно, чтобы предоперационная разметка проводилась в положении пациента стоя [18].

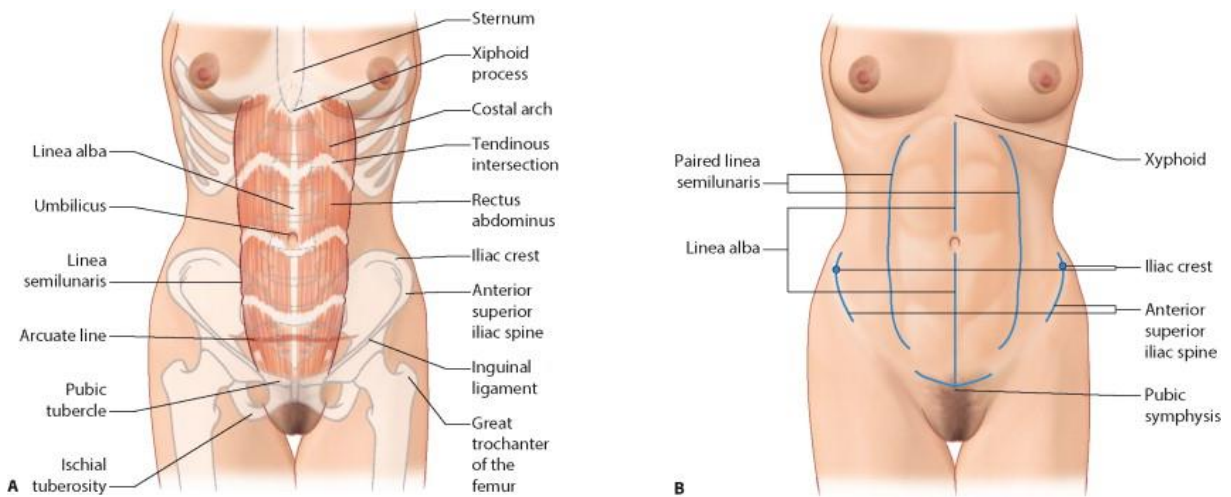


Рис. 1 (А, В) - костные ориентиры

Топографически можно определить несколько ориентиров костей и мягких тканей. Костные ориентиры включают мечевидный отросток, лобковый симфиз, переднюю верхнюю подвздошную ось и гребень подвздошной кости. Эти ориентиры полезны для ориентирования и обеспечения симметрии поперечного разреза при процедурах абдоминопластики (рисунок 1 (А, В)).

Ориентиры мягких тканей включают белую линию, парную полулунную линию и

поперечные сухожильные соединения каждой прямой мышцы живота (рисунок 2). Интересно отметить, насколько эстетическая привлекательность здорового, подтянутого живота приписывается этим ориентирам, которые в первую очередь связаны с анатомической архитектурой прямых мышц живота. Эти ориентиры особенно важны для довольно худых или подтянутых пациентов, которые хотят улучшить четкость живота [19].

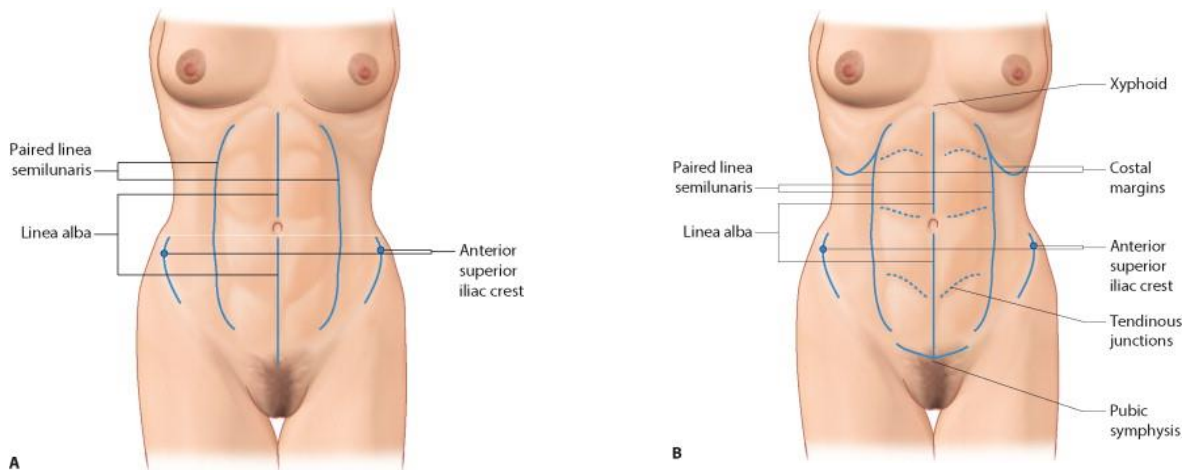


Рис. 2 (А,В) – ориентиры мягких тканей

Ориентиры мягких тканей трудно визуализировать у пациентов с избыточным ожирением. Эти ориентиры включают белую линию, парную полулунную линию и

сухожильные соединения или прикрепления прямых мышц живота. Эти ориентиры становятся особенно важными у пациентов, которым выполняется контурная пласти-

ка живота с помощью липотравления [20]. Эстетически приятный живот часто имеет эти ориентиры мягких тканей, которые в определенной степени заметны (рисунок 2 (А, В)).

Поверхностные структуры

С целью обсуждения анатомии в контексте процедур контурной пластики брюшной полости слои живота можно разделить на поверхностные и глубокие структуры. К поверхностным структурам относятся кожа, поверхностный подкожный жир, связанный с фасцией Кампера, фасция Скарпы или поверхностная фасциальная система живота (SFS), а также глубокий подкожный жир или подкожный жир (подкожный жир Скарпа) (рисунок 3). Пропорция поверхностного и глубокого жирового слоя варьируется среди пациентов в зависимости от их ИМТ и

телосложения. Субкарпальный жир обычно менее плотный, с менее волокнистой структурой, чем жир, расположенный на поверхности фасции Скарпы. Фасция Скарпы, или система поверхностных фасций живота (SFS), является важным анатомическим слоем в формировании контуров тела в целом и в процедурах абдоминопластики в частности [21]. Фасция Скарпы - это структура, которая позволяет выполнять хирургическое закрытие при абдоминопластике при очень высоком натяжении без повреждения сосудов кожи. Поскольку большая часть натяжения закрывающего элемента приходится на SFS, а кожный закрывающий элемент подвергается значительно меньшему натяжению, может быть получен рубец хорошего качества.

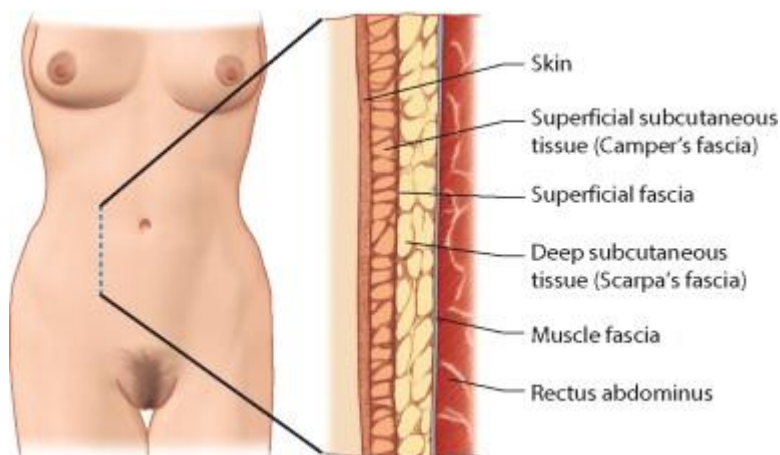


Рис. 3 – поверхностные структуры брюшной стенки

Поверхностные структуры брюшной стенки содержатся в фартуке из мягких тканей. Эти структуры, от поверхностных до глубоких, включают кожу, поверхностный жир и фасцию Кампера, фасцию Скарпы и жировую ткань суб-Скарпы. Знание и понимание фасции Скарпы (поверхностной фасции живота) имеет решающее значение для выполнения любой процедуры абдоминопластики. Резекция мягких тканей во время процедуры абдоминопластики зависит от натяжения закрытия на фасции Скарпа. Это

позволяет закрыть кожу с относительно небольшим натяжением, чтобы избежать плохого заживления или плохого образования рубцов. Глубокий жир или жир фасции под Скарпа, как правило, менее волокнистый и организованный, чем поверхностный жир [22].

Глубокие структуры

Глубокие структуры включают глубокую мышечную фасцию, покрывающую мускулатуру брюшной стенки, и сами мышцы брюшной стенки, со всеми соответ-

ствующими слоями вкладывающей фасции (рисунок 4). Анатомия влагалища прямой мышцы живота имеет большое значение, потому что большинство методов миофасциальной складки включают аппроксимацию этой ткани. Три компонента боковой брюшной стенки - внешний косой, внутренний косой и поперечный брюшной - соединяются медиально в виде фасциальных расширений, образуя переднюю и заднюю влагалища прямой мышцы живота. Выше дугообразной линии влагалище передней прямой мышцы живота состоит из фасциальных расширений наружной косой мышцы и половины внутренней косой мышцы

[23]. Фасциальное продолжение внутренней косой мышцы разделяется вокруг прямой мышцы живота над дугообразной линией и восстанавливается на белой линии. Ниже дугообразной линии влагалище передней прямой мышцы живота состоит из фасциальных расширений всех трех мышечных слоев (рисунок 4). Можно также включить интраабдоминальный жир в качестве одной из глубоких структур живота, поскольку для некоторых пациентов наличие большого количества такого жира может играть роль в конечном эстетическом результате, ограничивая то, насколько можно добиться уплощения живота.

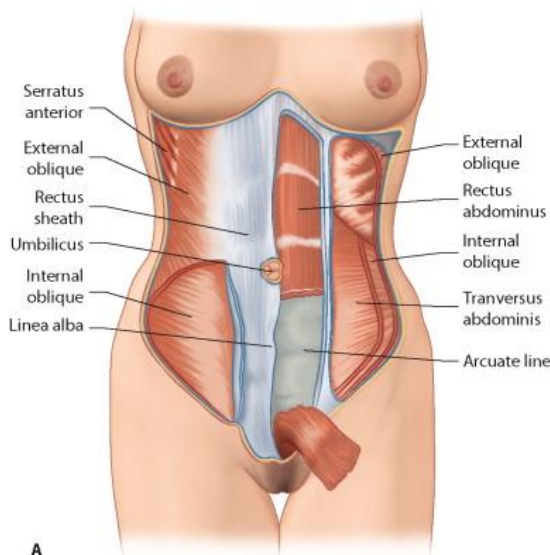


Рис. 3 – поверхностные структуры брюшной стенки

Липосакция используется для коррекции контуров тела за счет удаления лишних жировых отложений на нежелательных участках тела. Жир отсасывается из разграниченных участков тела, которые можно моделировать.

Наиболее частая область для удаления

жира находится между подгрудной складкой и ягодичной складкой, а именно, живот, бока, вертельная область, поясничная область и ягодичная область (рисунок 5). Другие области удаления жира включают грудь (например, операцию по уменьшению груди), бедра и икры [24-25].



Рис. 5 - Слева: предоперационная внешность 52-летнего мужчины, который поступил на липосакцию локализованного ожирения в брюшной полости и на боках с обеих сторон. Справа: тот же пациент через 6 месяцев после удаления 1,4 л жировой ткани.

Место разреза является важным анатомическим аспектом, и хирург должен выбрать области, где хирургический рубец, хотя и небольшой, но может быть скрыт одеждой, а также места, способствующие широкому распространению канюли во время процедуры.

Существует 5 зон, в которых поверхностные подкожные ткани прилегают к подлежащей глубокой фасции мышцы: латеральная ягодичная депрессия, ягодичная складка, дистальная задняя часть бедра, середина бедра и нижнебоковой подвздошно-большеберцовый тракт. Поскольку эти зоны определяют естественную форму тела, отсасывание из этих областей увеличивает риск деформации контура. В идеале пациенты должны иметь адекватную эластичность кожи и находиться в пределах

20–30% от идеальной массы тела для достижения желаемых эстетических результатов [26].

Липосакция также все чаще используется в качестве дополнения к другим эстетическим процедурам, таким как увеличение груди, цервикопластика, абдоминопластика, перенос ягодичного жира и коррекция контуров тела у послеоперационных бариатрических пациентов (рисунки 6 и рисунок 7). Липосакцию также можно использовать для улучшения гендерных особенностей. У женщин цель липосакции - придать форму груди, талии, бедрам и ягодицам. У мужчин липосакция направлена на то, чтобы добиться доминирования верхней части тела, например, удалить лишнюю жировую ткань с боков («ручки любви»).

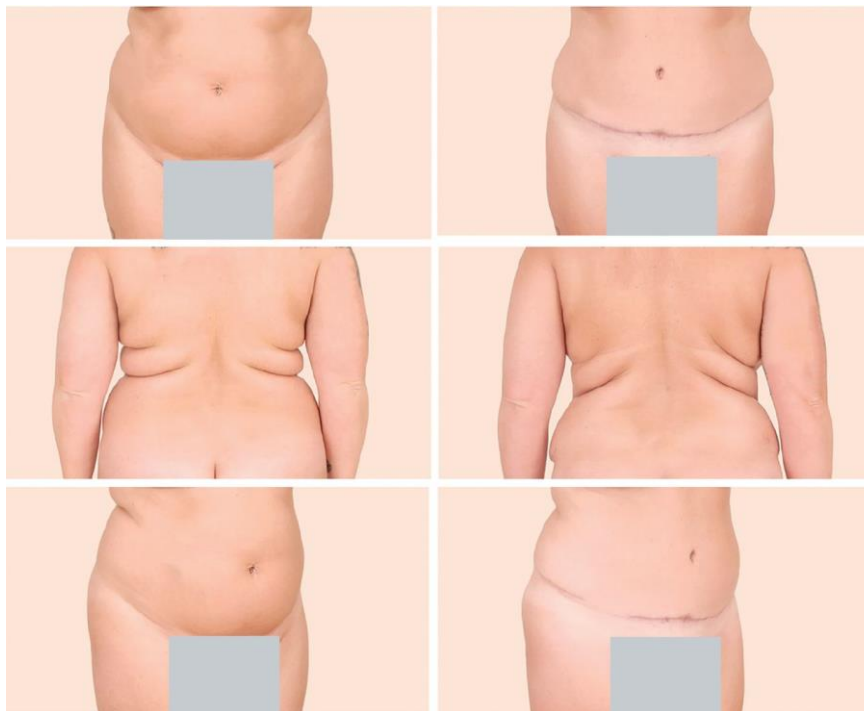


Рис. 6 - Слева: 38-летняя женщина с избыточной кожей и ожирением в передней части живота и избыточной жировой тканью в верхней части спины и бедрах с обеих сторон. Справа: тот же пациент через 5 месяцев после полной косметической абдоминопластики и липосакции двусторонней верхней части спины и бедер (всего удалено 2 л ткани), что свидетельствует о том, что эти процедуры можно безопасно комбинировать и давать удовлетворительные результаты [27].



Рис. 7 - Тот же пациент на рисунке 2, через 19 месяцев после операции, но потерявший вес, демонстрирующий стабильные отдаленные результаты после абдоминопластики и липосакции. Обратите внимание на стабильное улучшение двустороннего ожирения в боку и верхней части спины.

Перенос ключевого жира

Пересадка ягодичного жира, обычно называемая «бразильской подтяжкой ягодиц», представляет собой липосакцию, при которой большие объемы жира переносятся из нежелательной области, такой как живот или внутренняя поверхность бедер, на ягодицы. Жир сначала удаляется липосакцией (объем которой широко варьируется и остается в значительной степени зависящим от предоперационной анатомии пациента), а затем используется для увеличения контура ягодиц в соответствии с желаниями и анатомическими недостатками пациента.

Пересадка большого объема жира, определяемая как, объем более 1000 мл на ягодицу, исторически ассоциировалась с более высоким риском инфекции в месте трансплантата и образованием серомы на месте сбора. Новые данные свидетельствуют о том, что пересадка большого объема ягодичного жира может быть безопасной и эффективной при правильной технике. Таким образом, улучшается контур как в донорской области, такой как талия, так и в принимающей области [28].

Популярность переноса ягодичного жира быстро растет из-за изменения стандартов красоты в американской культуре и внимания знаменитостей. В 2018 году было выполнено более 26000 процедур по пересадке ягодичного жира, что на 16% больше, чем в предыдущем году, и на 132% больше, чем в 2013 году. Однако сообщения о летальных эмболиях легочной жировой ткани после повреждения ягодичных вен и оценочный уровень смертности 1 случай из 3000, полученный при этой процедуре, требует продолжения исследования ее безопасности и идеальной техники [29].

Целевая группа по пересадке ягодичного жира с участием многих обществ была создана для изучения и повышения безопасности этой процедуры для пациентов, и текущие исследования, включая анатомические исследования, а также образовательные симпозиумы, продолжаются. Перед

этой процедурой необходимо обсудить с пациентом риски и альтернативные методы, такие как имплантация ягодичных мышц. Более того, как и в случае любой эстетической или реконструктивной процедуры, Американское общество пластических хирургов рекомендует пациентам обратиться за консультацией к сертифицированному пластическому хирургу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Липосакция - одна из самых популярных процедур косметической хирургии, которую в настоящее время проводят пластические хирурги по всему миру. С самого начала должно быть ясно, что липосакция не является в первую очередь методом похудения, она предназначена для коррекции контуров тела, и поэтому врожденные ограничения, и проблемы безопасности, связанные с ней, всегда должны соблюдаться, если возникнут осложнения и неблагоприятные результаты.

Литература

1. Greene A.K., Slavin S.A., Borud L. *Treatment of lower extremity lymphedema with suction-assisted lipectomy. Plast. Reconstr. Surg.* 2006;118:118–121.
2. Huang S.H., Wu S.H., Chang K.P. *Contour refinements of free flaps for optimal outcome in oral reconstruction: combination of modified liposuction technique and w-plasty in one-stage procedure. J. Craniomaxillofac Surg.* 2009;37:201–205.
3. Hallock G.G. *Defatting of flaps by means of suction-assisted lipectomy. Plast. Reconstr. Surg.* 1985;76:948–952.
4. Shenaga S., Spira M. *Treatment of bilateral axillary hyperhidrosis by suction assisted lipolysis technique. Ann. Plast. Surg.* 1987;19:548–551.
5. Li Y., Li W., Li X. *A refined minimally invasive procedure for radical treatment of axillary osmidrosis: combined tumescent liposuction with subcutaneous pruning through a small incision. J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2012;65:320–321.

6. Lee D., Cho S.H., Kim Y.C. *Tumescent liposuction with dermal curettage for treatment of axillary osmidrosis and hyperhidrosis. Dermatol Surg.* 2006;32:505–511.
7. Atiyeh B.S. *Non-surgical management of hypertrophic scars (Hss): evidence-based therapies, standard practices and emerging modalities. Aesth. Plast. Surg.* 2007;31:468–492.
8. Lei H., Ma G., Chen J. *Combination excision and liposuction in a single-stage treatment of various skin disorders. Int. J. Dermatol.* 2010;49:311–316.
9. Ibrahim A.E., Dibo S.A., Shady S.H. *Reverse tissue expansion by liposuction deflation for revision of post-surgical thigh scars. Int. Wound J.* 2011;8:622–631.
10. Alter G.J. *Pubic contouring after massive weight loss in men and women: correction of hidden penis, mons ptosis, and labia majora enlargement. Plast. Reconstr. Surg.* 2012;130:936–947.
11. Mokhless I.A., Abdeldaeim H.M., Rahman A. *Penile advancement and lengthening for the management of post-circumcision traumatic short penis in adolescents. Urology.* 2010;76:1483–1487.
12. Fedok F.G., Houck J.R., Manders E.K. *Suction assisted lipectomy in the management of obstructive sleep apnea. Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 1990;116:968–970.
13. Samdal F., Amland P.F., Bakka A. *Troublesome colostomies and urinary stomas treated with suction-assisted lipectomy. Eur. J. Surg.* 1995;161:361–364.
14. Samdal F., Brevik B., Husby O.S. *A troublesome urostomy treated with liposuction. Case report. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 1991;25:91–92.
15. Rohrich R.J., Broughton G., II, Horton B., Lipschitz A., Kenkel J.M., Brown S.A. *The key to long-term success in liposuction: a guide for plastic surgeons and patients. Plast. Reconstr. Surg.* 2004;114:1945–1952. discussion 1953.
16. Rohrich R.J., Beran S.J., Fodor P.B. *The role of subcutaneous infiltration in suction-assisted lipoplasty: a review. Plast. Reconstr. Surg.* 1997;99:514–519. discussion 520–526.
17. Matarasso A. *Superwet anesthesia redefines large-volume liposuction. Aesthet. Surg. J.* 1997;17:358–364.
18. Chia C.T., Neinstein R.M., Theodorou S.J. *Evidence-based medicine: liposuction. Plast. Reconstr. Surg.* 2017;139:267e–274e.
19. Stephan P.J., Kenkel J.M. *Updates and advances in liposuction. Aesthet. Surg. J.* 2010;30:83–97. quiz 98.
20. Gasperoni C., Gasperoni P. *Subdermal liposuction: longterm experience. Clin. Plast. Surg.* 2006;33:63–73. vi.
21. Rohrich R.J., Smith P.D., Marcantonio D.R., Kenkel J.M. *The zones of adherence: role in minimizing and preventing contour deformities in liposuction. Plast. Reconstr. Surg.* 2001;107:1562–1569.
22. Hunstad J.P. *Tumescent and syringe liposculpture: a logical partnership. Aesth. Plast. Surg.* 1995;19:321–333.
23. Bernstein G. *Instrumentation for liposuction. Dermatol Clin.* 1999;17:735–749. v.
24. Dixit V.V., Wagh M.S. *Unfavourable outcomes of liposuction and their management. Indian J. Plast. Surg.* 2013;46:377–392.
25. Lehnhardt M., Homann H.H., Daigeler A., Hauser J., Palka P., Steinau H.U. *Major and lethal complications of liposuction: a review of 72 cases in Germany between 1998 and 2002. Plast. Reconstr. Surg.* 2008;121:396e–403e.
26. Hughes C.E. *3rd Reduction of lipoplasty risks and mortality: an ASAPS survey. Aesthet. Surg. J.* 2001;21:120–127.
27. Grazer F.M., de Jong R.H. *Fatal outcomes from liposuction: census survey of cosmetic surgeons. Plast. Reconstr. Surg.* 2000;105:436–446. discussion 447.
28. Housman T.S., Lawrence N., Mellen B.G. *The safety of liposuction: results of a national survey. Dermatol Surg.* 2002;28:971–978.
29. Gilliland M.D., Coctes N. *Tumescent liposuction complicated by pulmonary edema. Plast. Reconstr. Surg.* 1997;99:215–219.

УДК 616.89-008.454:618.7

БОСАНҒАННАН КЕЙІНГІ КҮЙЗЕЛІС: ҚАУІП ЖӘНЕ ОНЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫ

Исаева А.М.

С.Д.Асфендияров атындағы «Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ
Алматы, Қазақстан Республикасы

Түйіндеме. Босанғаннан кейінгі депрессия (БКД) (немесе босанғаннан кейінгі күйзеліс) – босанудың ең жиі кездесетін медициналық асқынуы. Әмбебап скрининг БКД жылдам анықтау ықтималдығын арттырады. Акушер -гинекологтар әдетте босанғаннан кейінгі әйелдерді жалпы физикалық тексеруден өткізеді және босанғаннан кейін шамамен 6 аптадан кейін отбасын жоспарлау нұсқаларын зерттейді; сондықтан олар БКД анықтау үшін өте қолайлы. Бұл мақалада біз босанғаннан кейінгі депрессиялық бұзылулардың диагностикалық критерийлерін және БКД болжайтын клиникалық қауіп факторларын қарастырамыз.

Түйін сөздер. Босанғаннан кейінгі депрессия, скрининг, қауіп топтары, диагностика, ерте жүктілік, жүктілік, стресс, авитаминоз.

Аннотация. ПОСЛЕРОДОВАЯ ДЕПРЕССИЯ: ГРУППЫ РИСКА И ДИАГНОСТИКА. Исаева А.М.

Послеродовая депрессия (ПРД) является наиболее частым медицинским осложнением родов. Универсальный скрининг увеличивает вероятность быстрого выявления ПРД. Акушеры и гинекологи обычно проводят общий физический осмотр послеродовых женщин и исследуют варианты планирования семьи примерно через 6 недель после родов; поэтому они очень подходят для обнаружения ПРД. В этой статье мы рассматриваем диагностические критерии послеродовых депрессивных расстройств и клинические факторы риска, предсказывающие ПРД.

Ключевые слова: Послеродовая депрессия, скрининг, группы риска, диагностика, беременность на ранних сроках, беременность, стресс, авитаминоз.

Summary. POSTPARTUM STRESS: DANGEROUS GROUPS AND ITS DIAGNOSIS. A. M. Isayeva.

Postpartum depression (PD) (or postpartum depression) is the most common medical complication of childbirth. Universal screening increases the likelihood of rapid detection of PD. Obstetricians and gynecologists usually perform a general physical examination of postpartum women and examine family planning options approximately 6 weeks after delivery; so they are very suitable for the detection of BCD. In this article, we review the diagnostic criteria for postpartum depressive disorders and the clinical risk factors that predict CKD.

Keywords. Postpartum depression, screening, risk groups, diagnosis, early pregnancy, pregnancy, stress, beriberi.

КІРІСПЕ

Босанғаннан кейінгі депрессия дүние жүзінде 5%-дан 60,8%-ға дейін таралатын

психикалық бұзылулар [1-4]. Ауру ұйқының бұзылуы, көңіл-күйдің өзгеруі, тәбеттің өзгеруі, жарاقاتтанудан қорқу, балаға

қатты аландаушылық, қатты қайғы мен жылау, күмән сезімі және өзіне қиындықтар түрінде көрінеді [5]. Шаршау, күнделікті әрекеттерге қызығушылықтың болмауы, өлім мен суицид туралы ойлар да осы күйзелістің бір белгісі. Аурудың ауыр жағдайында үмітсіздік сезімі өмірге қауіп төндіруі мүмкін және суицидке әкелуі мүмкін – бұл босанғаннан кейінгі аналардың өлімінің 20%-ын тудыратын фактор [6-8]. Сонымен қатар, балаға зиян келтіруден қорқу (36%), балаға байланып қалу (34%), тіпті төтенше жағдайларда балалар арасындағы суицид әрекеттері (анасының тарапынан) сияқты мәселелер айтылды [7]. Бұл симптомдар отбасы денсаулығына елеулі әсер етеді [9]. Сондықтан тиісті күтім шараларын алу үшін босанғанға дейін сезімтал адамдарды анықтау қажет. Дегенмен, скринингтік бағдарламалардың дизайны, сонымен қатар дәлелді профилактикалық бағдарламалардың дизайны ғылыми құжаттаманың іргелі жинағын қажет етеді [10-14].

Әйелдердің жоғары тәуекел тобына қала тұрғындары кіреді (50-60%), шала туған нәрестелердің аналары және жасөспірімдер. Босанғаннан кейінгі депрессия әйелдердің 25-50%-ында 7 айдан астам сақталады. Босанғаннан кейінгі ұзақ депрессиялық эпизодтар ана үшін әлеуметтік немесе салыстырмалы проблемаларға әкелуі мүмкін, тіпті сауығып кеткеннен кейін [15].

Мақсат. Шетелдік зерттеулерге әдеби шолуды қолдана отырып, босанғаннан кейінгі депрессияның диагностикаласын және осы күйзелістің жалпы қауіп тобы деген ұйымның нені меңзейтінін зерттеу.

МАТЕРИАЛДАР МЕН ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

Тақырыпты зерттеу үшін PubMed, Google Scholar, Elsevier, Cochrane, Web of Science және Cyberleninka сияқты ғылыми басылымдарда кілт сөздер бойынша (орыс және ағылшын тілдерінде) шолу жасалды. Уақыт сүзгісі қолданылмады, себебі

скринингтік сауалнамалар өткен ғасырдың 80-жылдары жарыққа шыққан. Барлығы 89 ғылыми мақала табылды, шолуға 36 ғылыми мақала қосылды.

НӘТИЖЕЛЕР МЕН ШҚІРТАЛАС

Мақалаларды бағалау көрсеткендей, босанғаннан кейінгі депрессиямен байланысты факторларды бес салаға бөлуге болады: психиатриялық, акушерлік, биологиялық және гормоналды қауіп факторлары, әлеуметтік қауіп факторлары және өмір салтымен байланысты қауіп факторлары.

• Психологиялық факторлар

Бұрынғы депрессия мен мазасыздық тарихы босанғаннан кейінгі депрессияның жоғары қауіпмен байланысты факторлардың бірі болып табылады. Босанғаннан кейінгі депрессия мен депрессияның басталуы арасындағы байланыс көптеген зерттеулерде сипатталған, олар босанғаннан кейінгі депрессияның күшті факторлары ретінде анықталған. Жүктілік кезіндегі депрессия сияқты психикалық бұзылулардың пайда болуы босанғаннан кейінгі депрессияны болжаудың негізгі факторы болып табылды [16].

Бұл байланысты түсіндіретін дәлелдер бар, депрессияның оң тарихы бар әйелдердің гормоналды өзгерістерге көбірек бейім екенін көрсетеді [17]. Бұл нәтижені растау үшін, етеккір алдындағы синдромның (ЕАС) тарихы ықпал ететін фактор ретінде хабарланды [18-20]. ЕАС-ы ауыр әйелдерде серотонин тасымалдау жүйесі өзгереді, ал серотонин тасымалдаушының полиморфизмі үлкен депрессиямен байланысты. Жоғары серотонинді полиморфизм триптофанның сарқылуына және босанғаннан кейінгі негізгі депрессияның индукциясына әкелуі мүмкін [21].

Бұрынғы депрессия тарихынан басқа, босанғаннан кейінгі депрессияның тәуекел факторлары соңғы жүктілікке теріс көзқарас, өмірдегі көптеген оқиғалар және өткен жыныстық зорлық-зомбылық тарихы болады [22]. Сонымен қатар, баланың жыныстық қатынасқа түскісі келмеуі және

өзін-өзі бағалаудың төмендігі ата-аналық стресстен туылғаннан кейінгі депрессияның дамуына әсер ететін факторлар болып табылады [23-25].

- Акушерлік тәуекел факторлары

Туылу саны мен босанғаннан кейінгі депрессия арасындағы байланысты бағалау қайшылықты нәтижелермен байланысты болды. Мэйберри және т.б. [26] босанғаннан кейінгі депрессия бұрын босанған әйелдерге қарағанда жүктілік болмаған әйелдерде жиі кездесетінін хабарлады.

Жүктіліктің қауіпті өтуі босанғаннан кейінгі депрессия қаупінің жоғарылауымен байланысты. Бұл тәуекелдерге жүктілік кезінде шұғыл кесар тілігі немесе ауруханаға жатқызуға әкелетін жағдайлар жатады. Босанғаннан кейінгі асқынулар босанғаннан кейінгі депрессияның пайда болуына үлкен әсерін тигізеді, мысалы, меконий өтуі, кіндік бауының түсуі және акушерлік қан кету сияқтылар кезінде. Салмағы 1500 г-нан аспайтын бала туған аналарда босанғаннан кейінгі депрессия қаупіне басқаларға қарағанда 4-18 есе жоғары болады [26].

Ананың болжамдары мен жүктілік оқиғаларының сәйкес келмеуі депрессияның басталуына ықпал ететін факторлар болып табылады. Перинатальды кезеңде босануға деген ықыласы жоғары әйелдердің кесар тілігі арқылы босанғаннан кейінгі депрессия қаупі басқаларға қарағанда жоғары екендігі хабарланды. Жүктілікті босанудан басқа табиғи жағдайда жүргізу, жүктілік кезіндегі асқынуларға байланысты қозу және босануға дайындық босанғаннан кейінгі депрессияның алдын алудың тиімді шарттары болып көрінеді. Босану кезінде эпидуральды анестезияны қолдану, жүктілік кезінде пренатальды сабақтарға бару және босанғаннан кейін емшек емізуді жалғастыру босанғаннан кейінгі депрессия қаупінің төмендеуімен байланысты деп хабарланды. Алайда, жүктілік кезіндегі ұйқысыздық әйелдерді босанғаннан кейінгі депрессияның қайталану қаупіне әкелуі мүмкін [18].

- Биологиялық факторлар

Жүктілік кезіндегі ерте жас депрессия қаупін арттырады. Депрессияның ең жоғары деңгейі 13-19 жас аралығындағы аналарда тіркелді, ал ең төменгісі 31-35 жастағы әйелдерде. Абдоллахи және т.б. әл. 1950 әйелдерде босанғаннан кейінгі 2-12 аптада босанудан кейінгі депрессия қаупінің төмендеуі ананың жасының жоғарылауы мен ананың өзінің босануымен байланысты екенін анықтады [27].

Зерттеулер көрсеткендей, жүктілік кезіндегі глюкоза метаболизмінің бұзылуы босанғаннан кейінгі депрессияны тудыратын фактор болып табылады, сондықтан қандағы глюкоза деңгейі жоғары әйелдерде (орташа есеппен 120 мг, 114 мг / дл) 50 г провокациялық тестілеуден бір сағаттан кейін босанудан кейінгі депрессия қаупінің бар екенін дәлелдеді [28,29].

Қандағы серотонин мен триптофан деңгейі де депрессияда елеулі фактор екені белгілі. Зерттеу серотонин тасымалдаушы геннің әр түрлі аллельдері мен көңіл-күйдің бұзылуы мен депрессиямен серотонин рецепторларының арасындағы байланысты көрсетті [30]. Серотонин – триптофан амин қышқылынан ферментативті түрде синтезделетін моноаминді нейротрансмиттер.

Қоректік заттардың жетіспеушілігінде мидағы триптофан деңгейін (серотониннің прекурсоры) 15%-ға дейін төмендету депрессияның жоғарылауына әкеледі.

Депрессияға ұшыраған науқастарда Т-жасушалардың апоптозының жоғарылауы глюкокортикоидтарға реакцияның төмендеуімен бірге қолда бар Т-жасушаларының азаюына және мидың иммунологиялық тітіркендіргіштерге жауап беру қабілетінің төмендеуіне әкеледі.

- Әлеуметтік факторлар

Әлеуметтік қолдау эмоционалды қолдауды, қаржылық қолдауды, интеллектуалды қолдауды және жанашырлық қатынасты білдіреді. Әлеуметтік қолдаудың төмендеуі депрессияның басталуындағы ең маңызды фактор болып табылады [19]. Халықара-

лық конференцияда әйелдердің репродуктивті денсаулығын жақсартудағы маңызды шешімдер ретінде үйде шешім қабылдау қабілеті мен серіктестердің қолдауының артуы танылды [22]. Жұбайының жүктілік кезіндегі сексуалдық зорлық-зомбылық және басқа да тұрмыстық зорлық-зомбылық түрлері болашақ анадағы босанғаннан кейінгі депрессияға ықпал ететін фактор ретінде қарастырылады.

Әйелдердің отбасы мүшелерімен және қоғаммен қарым-қатынасынан басқа, босануға дейінгі кезеңде темекі шегу сияқты зиянды әдеттері босанғаннан кейінгі депрессияның пайда болуының 1,7 есе артуымен байланысты әлеуметтік факторлардың бірі болып табылады [24].

- **Өмір салты**

Өмір салтының факторларының ішінде тамақтану, ұйқының күйі, жаттығулар мен физикалық белсенділік сияқты факторлар босанғаннан кейінгі депрессияға әсер етуі мүмкін. Көкөністерді, жемістерді, бұршақ дақылдарын, теңіз өнімдерін, сүт пен сүт өнімдерін, зәйтүн майын және әр түрлі қоректік заттарды жеткілікті мөлшерде қабылдау босанғаннан кейінгі депрессияны 50%-ға төмендететіні байқалды [29].

В6 витамині кофактор ретінде триптофаннан серотонин өндіруде тиімді. Демек, бұл витамин деңгейінің төмендеуі босанғаннан кейінгі депрессиямен байланысты болуы мүмкін. Бір зерттеуде жүктіліктің 21 аптасында В2 витаминінің сіңуі мен босанғаннан кейінгі депрессия арасындағы оң байланыс байқалды [30]. 23 елде жүргізілген экологиялық зерттеу теңіз өнімдерін тұтынудың артуы босанғаннан кейінгі депрессия қаупінің төмендеуімен байланысты екенін анықтады.

23 елде жүргізілген экологиялық зерттеуде докозагексаен қышқылының жоғары деңгейі мен теңіз өнімдерін тұтынудың артуы босанғаннан кейінгі депрессия қаупінің төмендеуімен байланысты екені анықталды. Бұл қосылыс балық майында кездеседі [31].

Микроэлементтер арасында мырыш пен селенді қабылдаудың төмендеуі босанғаннан кейінгі депрессияның пайда болуымен байланысты. Зерттеу мырыштың антидепрессант әсерін серотонинді қалпына келтіруге әсер ететінін көрсетті. Селен жетіспеушілігі босанғаннан кейінгі кезеңге әсер етуі ықтимал. Депрессия дамуы қалқанша безінің дисфункциясына байланысты. Мырыш қызыл етте, дәндерде, ет пен балықта кездеседі [32].

Тамақтану жағдайынан басқа, ұйқы депрессия қаупіне әсер ететін факторлардың бірі болып табылады. Деректер ұйқының бұзылуы мен босанғаннан кейінгі депрессия арасында байланыс бар екенін көрсетеді. Сонымен қатар, босанғаннан кейінгі күндері шаршау мен депрессия деңгейі арасында тиімді байланыс болды. Созылмалы ұйқының болмауы глюкоза алмасуына, қабынуға, әлеуметтік байланыстарға, психикалық денсаулық пен өмір сапасына әсер етеді. Сонымен қатар, ұйқысыздықтың жедел эпизодтары иммундық жүйеге әсер етеді және интерлейкин-6 және ісік некрозы факторы сияқты қабыну белгілерін арттырады, ал бұл қабыну факторлары босанғаннан кейінгі депрессиямен ауыратын әйелдерде жиі кездеседі.

Депрессия скринингі

Депрессияға арналған әмбебап амбулаториялық скрининг әдеттегі емдеуге қарағанда анықтау көрсеткіштерін жақсартды (тиісінше 35.4% және 6.3%; $P = 0.001$). Психометрикалық сипаттамаларға скринингтің тамаша құралы жатады: сезімталдық (шынымен де оң сынақтан өткен депрессиямен ауыратын әйелдердің үлесі), ерекшелігі (шын мәнінде теріс депрессиясыз әйелдердің үлесі) және оң болжамды мән (ықтималдығы).

- Эдинбург босанғаннан кейінгі депрессия шкаласы (EPDS - Edinburgh Postnatal Depression Scale)

Бала туатын депрессияны анықтаудың ең кең тараған әдісі – EPDS [33]. Бұл өзін-

өзі есеп беру құралында пациенттің өткен аптадағы тәжірибесін көрсететін, 0-ден 3-ке дейін бағаланған он сұрақтан тұратын анкета. EPDS босанғаннан кейінгі кезеңде және жүктілік кезінде қолдану үшін ұсынылған.

- Басқа скринингтік құралдар

1. Депрессия бойынша эпидемиологиялық зерттеулер орталығы (CES-D) құралы-20 тараудан тұратын сауалнама; ≥ 16 балл соңғы 7 күндегі белгілерге негізделген депрессияны көрсетеді. CES-D балдары босанғаннан кейінгі бірінші жылы тиімді болып табылады қолданыс үшін және депрессиялық бұзылулардың диагностикалық статусын айқын анықтайды (ерекшелігі – қолдану босанудан кейін). CES-D мәдениеті әр түрлі популяцияларда депрессияны анықтау үшін кеңінен қолданылды және жасөспірім аналарға (жоғары сезімталдық пен ерекшелік) қолдануға көрсетілімі бар [34].

2. Емделушілер денсаулығы сауалнамасының (PHQ-9) [35] 9 элементті модуль-скринингтің тағы бір кең таралған әдісі. 4 деңгейлі жауаптар (мүлдем болмады, бірнеше күн, жарты күннен астам және әр күн сайын) науқастың соңғы 2 аптада қалай өзін сезінетінін көрсетеді. Толық PHQ және PHQ-9 (қысқа нұсқа) алғашқы медициналық көмек пен акушерлік жағдайда үлкен депрессиямен ауыратын науқастарды анықтауда тиімді. Жоғары сезімталдық (88%) мен спецификалық (88%) PHQ депрессия қаупін анықтау үшін сенімді болуын қамтамасыз етеді. Дегенмен, босанғаннан кейінгі науқастарды бағалау үшін қосымша валидациялық деректер қажет.

3. Босанғаннан кейінгі депрессиялық скрининг шкаласы (PDSS - Panic Disorder Severity Scale) [36] босанғаннан кейінгі аналардың тәжірибесін зерттеу үшін сапалы сұхбаттан пайда болды. Жеті элемент бастапқы таңдауды құрайды; $PDSS \geq 14$ бар емделушілер 28 қосымша элементтерден тұратын кең көлемді сауалнама алды. ≥ 60 балл үлкен немесе кіші депрессия қаупін көрсетеді; негізгі депрессияны болжаудың

жоғары дәрежесімен ≥ 80 балл. PDSS телефон қоңырауларын тексеруге, испандық және американдық қауымдастықтағы әйелдерді тексеру үшін тиімді қолданылады. Қолдану бағасы (авторлық құқық) және скрининг кезінде қателіктердің көп шығуы бұл зерттеудің пайдалылығын шектейді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Биологиялық және әлеуметтік факторлар өзара байланысты сақиналар жасайды, олардың әрқайсысы әйелдерде бір-біріне әсер ету арқылы босанғаннан кейінгі депрессияға бейім етеді. Осы зерттеудің нәтижелері бойынша, мидың серотонин деңгейіне және қызметіне тікелей және жанама әсер ету арқылы босанғаннан кейінгі депрессияның басталуына немесе алдын алуға көптеген өмірлік факторлар сияқты биологиялық және экологиялық факторлар қатысады. Сонымен қатар, көптеген экологиялық факторлар, мысалы, әлеуметтік-экономикалық факторлар, жүктілік кезінде психикалық денсаулығына әсер ететін дағдарыс жағдайлары босанғаннан кейінгі депрессияны тудырады. Демек, босанғаннан кейінгі депрессияның алдын алу бағдарламалары отбасындағы зорлық-зомбылықты төмендету және әлеуметтік қорғауды арттыру, сондай-ақ әйелдерге әсер ету үшін тұлғааралық қатынастарға бағытталуы тиіс.

Скринингтердің жүргізу маңыздылығы біздің жасаған әдеби шолуымыздан кейін артады деген ойдамыз.

Әдебиеттер

1. Yawn BP, Olson AL, Bertram S, Pace W, Wollan P, Dietrich AJ. *Postpartum Depression: Screening, Diagnosis, and Management Programs 2000 through 2010. Depress Res Treat. 2012;2012:363964. doi:10.1155/2012/363964*

2. Yim IS, Schetter CD. *Biopsychosocial predictors of perinatal depressive symptoms: moving toward an integrative approach. Biol Psychol. (2019) 147:107720. 10.1016/j.biopsycho.2019.107720*

3. Serati M, Carnevali G. Perinatal depression. In: *Clinical Cases in Psychiatry: Integrating Translational Neuroscience Approaches*. Cham: Springer International Publishing. (2019) p. 155–70. 10.1007/978-3-319-91557-9_9
4. Yawn BP, Olson AL, Bertram S, Pace W, Wollan P, Dietrich AJ. Postpartum depression: screening, diagnosis, and management programs 2000 through 2010. *Depress Res Treat*. (2012) 2012:363964. 10.1155/2012/363964
5. O'Hara MW, McCabe JE. Postpartum depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol*. (2013) 9:379–407. 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185612
6. Anderson G, Maes M. Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. (2013) 9:277–87. 10.2147/NDT.S25320
7. Kim S, Soeken TA, Cromer SJ, Martinez SR, Hardy LR, Strathearn L. Oxytocin and postpartum depression: delivering on what's known and what's not. *Brain Res*. (2014) 1580:219–32. 10.1016/j.brainres.2013.11.009
8. Yim IS, Tanner Stapleton LR, Guardino CM, Hahn-Holbrook J, Dunkel Schetter C. Biological and psychosocial predictors of postpartum depression: systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol*. (2015) 11:99–137. 10.1146/annurev-clinpsy-101414-020426
9. Skalkidou A, Hellgren C, Comasco E, Sylvén S, Sundström Poromaa I. Biological aspects of postpartum depression. *Womens Heal*. (2012) 8:659–72. 10.2217/WHE.12.55
10. Meltzer-Brody S, Howard LM, Bergink V, Vigod S, Jones I, Munk-Olsen T, et al. Postpartum psychiatric disorders. *Nat Rev Dis Prim*. (2018) 4:1–18. 10.1038/nrdp.2018.22
11. Venkatesh KK, Zlotnick C, Triche EW, Ware C, Phipps MG. Accuracy of brief screening tools for identifying postpartum depression among adolescent mothers. *Pediatrics*. (2014) 133:45–53. 10.1542/peds.2013-1628
12. Glynn LM, Davis EP, Sandman CA. New insights into the role of perinatal HPA-axis dysregulation in postpartum depression. *Neuropeptides*. (2013) 47:363–70. 10.1016/j.npep.2013.10.00
13. Meltzer-Brody S, Stuebe A, Dole N, Savitz D, Rubinow D, Thorp J. Elevated Corticotropin Releasing Hormone (CRH) during pregnancy and risk of Postpartum Depression (PPD). *J Clin Endocrinol Metab*. (2011) 96:40–7. 10.1210/jc.2010-0978
14. Licheri V, Talani G, Gorule AA, Mostallino MC, Biggio G, Sanna E. Plasticity of GABAA receptors during pregnancy and postpartum period: from gene to function. *Neural Plast*. (2015) 2015:1–11. 10.1155/2015/170435
15. Sit DK, Wisner KL. Identification of postpartum depression. *Clin Obstet Gynecol*. 2009;52(3):456-468. doi:10.1097/GRF.0b013e3181b5a57c
16. Lee DT, Yip AS, Leung TY, Chung TK. Identifying women at risk of postnatal depression: Prospective longitudinal study. *Hong Kong Med J*. 2000;6:349–54.
17. Davey HL, Tough SC, Adair CE, Benzie KM. Risk factors for sub-clinical and major postpartum depression among a community cohort of Canadian women. *Matern Child Health J*. 2011;15:866–75.
18. McCoy SJ, Beal JM, Shipman SB, Payton ME, Watson GH. Risk factors for postpartum depression: A retrospective investigation at 4-weeks postnatal and a review of the literature. *J Am Osteopath Assoc*. 2006;106:193–8.
19. Kheirabadi GR, Maracy MR, Barekatin M, Salehi M, Sadri GH, Kelishadi M, et al. Risk factors of postpartum depression in rural areas of Isfahan Province, Iran. *Arch Iran Med*. 2009;12:461–7.
20. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:5–14.
21. Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum

depression. *Compr Psychiatry*. 2003;44:234–46.

22. Buttner MM, Mott SL, Pearlstein T, Stuart S, Zlotnick C, O'Hara MW. Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16:219–25.

23. Zinga D, Phillips SD, Born L. Postpartum depression: We know the risks, can it be prevented? *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(Suppl 2):S56–64.

24. Sanjuan J, Martin-Santos R, Garcia-Esteve L, Carot JM, Guillamat R, Gutierrez-Zotes A, et al. Mood changes after delivery: Role of the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry*. 2008;193:383–8.

25. Leigh B, Milgrom J. Risk factors for antenatal depression, postnatal depression and parenting stress. *BMC Psychiatry*. 2008;8:24.

26. Mayberry LJ, Horowitz JA, Declercq E. Depression symptom prevalence and demographic risk factors among U.S. women during the first 2 years postpartum. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2007;36:542–9.

27. Silva R, Jansen K, Souza L, Quevedo L, Barbosa L, Moraes I, et al. Sociodemographic risk factors of perinatal depression: A cohort study in the public health care system. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012;34:143–8.

28. Milgrom J, Gemmill AW, Bilszta JL, Hayes B, Barnett B, Brooks J, et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: A large prospective study. *J Affect Disord*. 2008;108:147–57.

29. Abdollahi F, Sazlina SG, Zain AM, Zarghami M, Asghari Jafarabadi M, Lye MS.

Postpartum depression and psycho-socio-demographic predictors. Asia Pac Psychiatry. 2014;6:425–34.

30. Huang T, Rifas-Shiman SL, Ertel KA, Rich-Edwards J, Kleinman K, Gillman MW, et al. Pregnancy hyperglycaemia and risk of prenatal and postpartum depressive symptoms. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2015;29:281–9.

31. holehvar F, Takhshid MA, Rafiei M. Review of metabolism, transport and role of serotonin in the body and the relation between serotonin and diseases. *J Fasa Univ Med Sci*. 2013;3:9–17.

32. Neumann ID, Landgraf R. Balance of brain oxytocin and vasopressin: Implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci*. 2012;35:649–59.

33. Murray L, Carothers AD. The validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale on a community sample. *Br J Psychiatry*. 1990;157:288–290.

34. Beeghly M, Olson KL, Weinberg MK, Pierre SC, Downey N, Tronick EZ. Prevalence, stability, and socio-demographic correlates of depressive symptoms in Black mothers during the first 18 months postpartum. *Maternal & Child Health Journal*. 2003;7(3):157–168.

35. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;16(9):606–613.

36. Beck CT, Gable RK. Comparative analysis of the performance of the Postpartum Depression Screening Scale with two other depression instruments. *Nursing Research*. 2001;50(4):242–250.

УДК: 61.615.25

Определение миозит специфических антител анти-Jo-1, как маркеров идиопатических воспалительных миопатий

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

Аннотация. В статье описывается применение в диагностике миозита аутоиммунных антител анти-Jo1. Анализатор «Alegria». Набор Orgentec анти-Jo1 предназначен для количественного определения Ig G антител к антигену Jo-1 в образцах человеческой сыворотки или плазмы крови методом иммуноферментного анализа с целью диагностики идиопатического миозита и дифференциальной диагностики аутоиммунных заболеваний. Антигены: высокоочищенный антиген антиген Jo-1(гистидил-т РНК синтетаза. Ревматоидные аутоиммунные заболевания часто связаны с присутствием аутоантител к различным ядерным или цитоплазматическим антигенам.

Антитела к цитоплазматическому антигену Jo-(Анти- Jo.) представляют собой антитела к белку цитоплазматической энзим- синтетазы транспортной РНК, функцией которой является ускорение связывания белка гистидина и тРНК при синтезе протеина. Аутоантитела к Jo считаются одним из маркеров дерматомиозита или полимиозита. Заболевание характеризуется поражением скелетной и гладкой мускулатуры с нарушением ее функций.

Ключевые слова: Анти-Jo-1, Идиопатическая воспалительная миопатия (ИВМ), анализатор «Alegria»

Түйіндеме. ИДИОПАТИЯЛЫҚ ҚАБЫНУ МИОПАТИЯСЫНЫҢ МАРКЕРЛЕРІ РЕТІНДЕ, АНТИ-ЖО-1 СПЕЦИФИКАЛЫҚ АНТИДЕНЕЛЕРІНІҢ МИОЗИТІН АНЫҚТАУ. Г.М.Жұбатырова.

Бұл мақалада миозит аутоиммундық ауруларында пайда болатын Jo-1антиденелердің диагностикалық маңызы туралы тусініктеме сипатталады . Alegria анализаторы Orgentec анти-Jo1жиынтығы адам ағзасындағы аутоиммундық және идиопатиялық миозит ауруларында пайда болатын Jo-1 антиденелердің жалпы санын анықтау үшін диагностикалық иммуноферменттік әдіс арқылы қолданылады. Антигендер: өте тазартылған антиген Jo-1 антиденелері (гистидил-т РНК синтетаза). Ревматоидтық аутоиммундық аурулар организмде әртүрлі ядролық және цитоплазматикалық антигендерге қарсы антиденелердің түзілуімен байланысты .

Цитоплазматикалық Jo-1 антиденелері транспорттық РНК энзим синтетаза ақуызына қарсы түзіледі, транспорттық РНК гистидина және тРНК протеин синтезін байланыстыратын негізгі компонент. Аутоиммундық Jo-1 антиденелері дерматомиозит және полимиозит ауруында анықталатын маркерлердің бірі болып саналады. Бұл ауруда қаңқа және тегіс бұлшық ет жүйесі қызметінің зақымдалуы байқалады.

Түйін сөздер: Jo-1 антиденелері, идиопатиялық бұлшық ет зақымдалуы, анализатор «Alegria»

Summary. DETERMINATION OF MYOSITIS SPECIFIC ANTI-JO-1 ANTIBODIES AS MARKERS OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES. Zhubatyrova G.

The article describes the use of autoimmune antibodies анти-Jo-1 in the diagnosis of myositis. «Alegria» The article describes the use of anti-Jo1 autoimmune antibodies in the diagnosis of myositis. The «Alegria» analyzer. The Orgentec anti-Jo1 kit is designed for the quantitative determination of Ig G antibodies to the Jo-1 antigen in human serum or blood plasma samples by enzyme immunoassay for the diagnosis of idiopathic myositis and differential diagnosis of autoimmune diseases. Antigens: highly purified Jo-1 antigen (histidyl-t RNA synthesis. Rheumatoid autoimmune diseases are often associated with the presence of autoantibodies to various nuclear or cytoplasmic antigens.

Antibodies to the cytoplasmic antigen Jo-(Anti- Jo.) are antibodies to the protein of the cytoplasmic enzyme synthetase of transport RNA, whose function is to accelerate the binding of the protein histidine and tRNA during protein synthesis. Autoantibodies to Jo are considered one

of the markers of dermatomyositis or polymyositis. The disease is characterized by a lesion of skeletal and smooth muscles with a violation of its functions.

Keywords: anti-Jo-1, Idiopathic Inflammatory myopathy (IVM), «Alegria» analyzer.

ВВЕДЕНИЕ

Миозит специфические антитела, реагирующие с различными ядерными и цитоплазматическими антигенами, являются серологическими маркерами идиопатических воспалительных миопатий, включая полимиозит (ПМ) и дерматомиозит (ДМ), К миозит-специфическим антителам относятся антитела к аминоксилсинтетазам – т-РНК (Jo1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS), частями сигнального распознавания (SRP) и Mi-2, миозит-ассоциированным антигенам-антитела к РМ-Scl, KJ. Идиопатическая воспалительная миопатия (ИВМ) это группа аутоиммунных заболеваний, обусловленное иммуноопосредованным разрушением и / или дисфункцией мышц (1). Патологический процесс затрагивает не только мышцы, но и кожу, суставы, легкие, сердечно-сосудистую систему (2). Такие разнообразные проявления часто затрудняют диагностику и соответствующую терапию. Например, уровни креатинкиназы (КК) могут быть маркерами оценки активности мышечных заболеваний, но они не коррелируют с системными проявлениями, такими как заболевание сердечно-сосудистой системы и легких. Так, осложнение со стороны легких сложно оценить, поскольку тесты функции легких и компьютерная томография высокого разрешения не позволяют легко отличить наличие инфекции, активное воспалительное заболевание или рубцевание. Все это подчеркивают отсутствие клинически полезного биомаркера активности ИВМ. В 1980 году впервые выявлено антитело против Jo-1 - это специфическое для миозита антитело (3,4). Первоначально считавшиеся маркером воспалительной миопатии антитело против Jo-1 теперь связано с отдельным клиническим проявлением,

известным как антисинтетазный синдром, который включает лихорадку, миозит, интерстициальное заболевание легких (ИЛД), неэрозивную артропатию и феномен Рейно (5). ИЛД особенно распространен при антисинтетазном синдроме, встречающемся у 75% пациентов с анти-Jo-1 антителом по сравнению с 30% пациентов с ИВМ в отсутствие антисинтетазных антител (6-8). Антитело против Jo-1 является одним из нескольких описанных антител к антисинтетазе, каждое из которых связано с частично совпадающими характеристиками антисинтетазного синдрома (5, 9). Антитело против Jo-1 распознает различные эпитопы гистидил-тРНК синтетазы (Jo-1), включая субъединицу, которая катализирует связывание между аминокислотой гистидином и родственной ему тРНК в процессе синтеза белка (5, 10, 11). Основываясь на ряде иммунологических и иммуногенетических данных, Jo-1, вероятно, играет прямую роль в индукции и поддержании аутоиммунитета при антисинтетазном синдроме. Например, ответ антител на гистидил-тРНК синтетазу претерпевает переключение классов, расширение спектра и созревание аффинности, что является показателем Т-клеточно-зависимого, управляемого антигеном процесса (10,11). Следовательно, хотя отсутствуют данные, прямо указывающие на участие анти-Jo-1 антител в патогенезе антисинтетазного синдрома, эта структурированная реактивность В-клеток отражает лежащий в основе ответ Т-клеток, направленный против Jo-1, который может управлять образованием аутоантител и прямым повреждением тканей. В свою очередь, вероятная роль Jo-1 в иммунопатогенезе антисинтетазного синдрома предполагает, что уровни анти-Jo-1 антител могут коррелировать с

активностью заболевания.

Ограниченному количеству предыдущих исследований, посвященных этому вопросу, препятствовали такие факторы, как небольшой размер выборки, неточные индексы активности заболевания, а также переменные и / или ненадежные методы количественного определения уровней антител против Jo-1 (8). Более того, ни одно из более ранних исследований не было разработано специально для изучения корреляции между уровнями антител и активностью заболевания. Напротив, текущий анализ напрямую касается связи между определенными иммуноферментным анализом (ИФА) уровнями анти-Jo-1 антител и активностью заболевания, измеренной с помощью инструмента оценки активности миозитного заболевания (MDAAT) (9), частично подтвержденного индекс для измерения активности заболевания в ИМ.

Целью исследования является изучение диагностической ценности ИФА для выявления аутоиммунного миозита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами, на базе лаборатории клиники АО ЦКБ, было проведено 200 исследований у

пациентов с подозрением на аутоиммунные заболевания находящихся на лечении в больнице с 01.01.2020 г по 30.09.2021 год. Уровни анти-Jo-1 антител определяли в образцах сыворотки с помощью ИФА анализатора Alegria «Orgentec». Образцы были приготовлены в соответствии с инструкциями производителя Alegria «Orgentec» Germany.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно направлениям лечащих врачей, все 200 пациентов были с подозрением на аутоиммунные заболевания. Так, 65 % пациентов имели определенный или вероятный полимиозит, 10% имели определенный или вероятный дерматомиозит и 30% имели недифференцированное заболевание соединительной ткани. Среди пациентов с совпадающими диагнозами у 6 были миозит и системный склероз (SSc), у 1 был миозит и системная красная волчанка (SLE), и у 1 были комбинированные признаки миозита, SSc и SLE.

Получены положительные результаты с помощью ИФА анализов ориентировочно у 3 % пациентов с диагнозом идеопатическая воспалительная миопатия (Табл.1)

Табл.1. Концентрация анти-Jo-1 у больных с миозитом

Всего обследовано пациентов	Концентрация анти-Jo-1	
	200	Менее 25 U/ml
	194	6

Исследования показали положительный результат у 6 человек (Концентрация анти-Jo-1 более 25 U/ml). Полученные данные позволяют положительно оценить данный метод по выявлению аутоантител при аутоиммунных заболеваниях. Положительные результаты определения антител к Jo-1 являются диагностическим критерием ПМ/ДМ с наличием антисинтетазного синдрома, который характеризуется острым

началом миозита, интерстициальным поражением легких, лихорадкой, артритом, феноменом Рейно и изменением кожи кистей по типу «рука механика». Рекомендуется однократное определение миозит – специфических антител.

Таким образом, современные методики по выявлению аутоиммунных заболеваний могут использоваться для скрининга и ранней диагностики мышечных заболе-

ваний и позволяют рекомендовать данные лабораторные исследования к широкому применению, что в конечном итоге повысит эффективность терапии. Данный тест анти-Jo-1 является доступным, не дорогим методом и позволяет расширить и улучшить современную диагностику аутоиммунных мышечных заболеваний, ранее не доступных в лабораторном аспекте.

Литература

1. «Диагностика аутоиммунных заболеваний». ВСМ биохиммак. Info@biochemmack.ru.
2. «Ревматология национальное руководство» ассоциация ревматологов России. Info@geoter.ru, www.geoter.ru
3. Bohan A, Peter JB. *Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts)*. *N Engl J Med*. 1975;(292):403.
4. Антелава ОА. *Идиопатические воспалительные миопатии. Ревматология национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;502–17.*
5. Solomon J, Swigris JJ, Brown KK. *Myositisrelated interstitial lung disease and antisynthetase syndrome*. *J Bras Pneumol*. 2011;(37):100–9.
6. Dalakas MC, Hohlfeld R. *Polymyositis and dermatomyositis*. *Lancet*. 2003;(362):971.
7. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL et al. *Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: Polymyositis, dermatomyositis and related disorders*. *Ann Int Med*. 1989;111–43
8. Mileti LM, Streck ME, Niewold TB et al. *Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience*. *J Clin Rheum*. 2009;15(5):254–5.
9. Mielnik P, Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M et al. *Clinical features and prognosis of patients with idiopathic inflammatory myopathies and anti-Jo-1 antibodies*. *Autoimmunity*. 2006;39(3):243–7.
10. Love LA, Leff RL, Fraser DD et al. *A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups*. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70(6):360–74.
11. Hirsch TJ, Enlow RW, Bias WB, Arnett FC. *HLA-D related (DR) antigens in various kinds of myositis*. *Hum Immunol*. 1981;3(2):181–6.

**«ЗАМАНАУИ ОНКОЛОГИЯ: КЛИНИКАСЫ, ДИАГНОСТИКАСЫ, ЕМДЕУ ЖӘНЕ ОҢАЛТУ» ХАЛЫҚАРАЛЫҚ КОНФЕРЕНЦИЯСЫНЫҢ МАТЕРИАЛДАРЫ
МАТЕРИАЛЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ»
PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL CONFERENCE « MODERN ONCOLOGY: CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT AND REHABILITATION»**



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Знаменательно то, что в преддверии празднования 30-летия Независимости Казахстана проводится данная Международная научная практическая конференция по теме «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения злокачественных новообразований». Перед участниками научного мероприятия стоят масштабные задачи, в повестке дня широкий спектр вопросов, касающихся развития онкослужбы как отрасли; программа конференции насыщена самыми разными тематическими мероприятиями, которые внесут значимую лепту в решение задач здравоохранения.

Во время продолжающейся пандемии, которая охватила все страны, проведение нашей Международной научно-практической конференции особенно важно. Онкологические заболевания – это серьезная проблема здравоохранения, и борьба с ними невозможна без фундаментального подхода к изучению новых методов диагностики, лечения злокачественных новообразований. Необходимо объединить усилия ученых из разных областей науки на выработку новых подходов к борьбе с одной из самых серьезных угроз здоровью человечества, внедряя в практику их разработки.

Научный и клинический опыт участников конференции, несомненно, будет весомым вкладом в совместные усилия мирового онкологического сообщества и хорошим стимулом для новых научных и технологических достижений.

Желаю всем участникам конференции здоровья, мира, добра и постоянного движения вперед!

С уважением,

Председатель общественного объединения «Альянс онкологов и радиологов»,
Директор «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан Тулеутаев
Мухтар Есенжанович

УДК616-009.6

МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРЕПАРАТАМИ ТАКСАНОВОГО И ПЛАТИНОВОГО РЯДА. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Д.С.Нигметулла, Б.Б.Тайлаков,
Б.Т.Жусупова, Р.К.Кумисбекова, Б.А.Мусабеков, М.М.Советханова
ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр»
акимата г.Нур-Султан
г.Нур-Султан, Республика Казахстан

Аннотация. Постхимиотерапевтическая периферическая нейропатия является одной из наиболее частых побочных эффектов, вызванных противоопухолевыми агентами. Клинически периферическая нейропатия, индуцированная химиотерапией, представляет собой в основном сенсорную нейропатию, сопровождающиеся двигательными и вегетативными изменениями различной интенсивности и продолжительности. В данной статье рассматриваются механизмы нейротоксичности противоопухолевых средств платинового и таксанового ряда.

Ключевые слова: периферическая нейропатия, индуцированная химиотерапией, нейротоксичность, патофизиологические механизмы, противоопухолевые препараты.

Түйіндеме. ТАКСАНДАР ЖӘНЕ ӨНДІРУШІ ПЛАТИНДАР ТОБЫНЫҢ ПРЕПАРАТТАРЫМЕН ХИМИОТЕРАПИЯ ЖҮРГІЗГЕННЕН КЕЙІНГІ ДАМИТЫН ПЕРИФЕРИЯЛЫҚ НЕЙРОПАТИЯНЫҢ ПАЙДА БОЛУ МЕХАНИЗМІ. Д.С.Нигметулла, Б.Б.Тайлаков, Б.Т.Жусупова, Р.К.Кумисбекова, Б.А.Мусабеков, М.М.Советханова. Химиотерапиядан туындаған перифериялық нейропатия ісікке қарсы агенттер тудыратын ең көп таралған жанама әсерлердің бірі болып табылады. Клиникалық тұрғыдан алғанда, химиотерапиядан туындаған перифериялық нейропатия ең алдымен әртүрлі қарқындылық пен ұзақтықтағы моторлық және вегетативті өзгерістермен жүретін сенсорлық нейропатия болып табылады. Бұл мақалада өндіруші платиндар және таксандар сериясының ісікке қарсы агенттерінің нейроуыттылық механизмдері қарастырылады.

Түйін сөздер: химиотерапиядан кейін дамидың перифериялық нейропатия, нейроуыттылық, патофизиологиялық механизмдер, ісікке қарсы препараттар.

Summary. MECHANISMS OF OCCURRENCE OF PERIPHERAL NEUROPATHY CAUSED BY CHEMOTHERAPY WITH TAXAN AND PLATINUM GROUPS. D.S.Nigmetulla, B.B.Taylakov, B.T. Zhusupova, R.K.Kumisbekova, B.A.Musabekov, M.M.Sovetkhanova. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy is one of the most common side effects caused by anticancer agents. Clinically, CIPN is primarily sensory neuropathy, accompanied by motor and autonomic changes of varying intensity and duration. The article illustrate the mechanisms of neurotoxicity of anticancer agents of the platinum and taxane groups.

Keywords: chemotherapy-induced peripheral neuropathy, neurotoxicity, pathophysiological mechanisms, anticancer drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Постхимиотерапевтическая периферическая нейропатия (ПХН) – это наличие признаков повреждения нейронов, вызванная нейротоксическими цитостатиками, [1], к которым относятся препараты 6 основных групп препаратов: на основе платины, алкалоиды барвинка, эпотилоны (иксабепилон), таксаны, ингибиторы протеасом (бортезомиб) и иммуномодулирующие препараты (талидомид). Эти нейротоксические противоопухолевые препараты используются в химиотерапии многих онкологических заболеваниях, как в первой, так и в последующих линиях терапии рака молочной железы (РМЖ), рака легких (РЛ), колоректального рака (КРР) и т.д. [2]. Симптомы ПХН обычно характеризуются классическим распределением симптомов «в перчатках и чулках», проявляющееся парестезией, дизестезией, онемением, покалыванием и нейропатической болью. [3,4]. Часто возникают болезненные ощущения, включая спонтанное жжение, стреляющую, а также механическую или термическую аллодинию. [5]. В тяжелых случаях эти симптомы могут прогрессировать до потери сенсорного восприятия. Двигательные симптомы возникают реже, чем сенсорные, и, как правило, принимают форму дистальной слабости, нарушений походки и равновесия, нарушений движений. Сенсорные расстройства возникают чаще, чем вегетативные симптомы, которые обычно включают ортостатическую гипотензию, запор и нарушение половой или мочевыделительной функции. [6]. Общая частота ПХН во время химиотерапии оценивается примерно в 48–52,7%, из них ПХН, вызванная препаратами платинового ряда являются самыми высокими (70–100%), также на основе таксанов (11–87%). [7.2.8]. Долгосрочная обратимость ПХН остается под вопросом, особенно в случае противоопухолевых препаратов на основе платины и таксанов, и может продолжаться несколько лет после окончания химиотерапии. [2.]. Развитие ПХН может привести к

снижению дозы химиотерапии или прекращения лечения, что может увеличить риск прогрессирования заболевания. [1]. Механизм, с помощью которого химиотерапевтические препараты повреждают структуры нервной системы и вызывают ПХН, является многофакторным и включает нарушение микротрубочек, окислительный стресс и повреждение митохондрий, изменение активности ионных каналов, повреждение миелиновой оболочки, повреждение ДНК, иммунологические процессы и нейровоспаление [10].

Цель - проведение литературного обзора статей на тему механизмов возникновения нейропатии, вызванной химиотерапией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследователями был проведен обзор научных статей, опубликованных на данную тему, в следующих электронных научных базах: PubMed, Medscape и Uptodate. Всего было найдено 223 статьи. В обзорную статью включено 70 источников. Глубина поиска составила не более 10 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

I. Противоопухолевые препараты на основе платины.

Химиотерапевтические агенты на основе платины (оксалиплатин, цисплатин и карбоплатин) широко используются при лечении нескольких типов солидных опухолей. Оксалиплатин показан для лечения опухолей пищеварительного тракта (колоректальный рак, рак пищевода, желудка, печени и поджелудочной железы), в то время как цисплатин и карбоплатин показаны для лечения других типов опухолей (легких, рак яичек, яичников, головного мозга, матки и мочевого пузыря). Острая и хроническая нейротоксичность после химиотерапии на основе платины является основным ограничением, способствующим к снижению дозы, задержкам лечения или даже прекращению лечения [11].

Цисплатин-индуцированная перифе-

рическая нейропатия (ЦисИПН) возникает в зависимости от времени и дозы. Начало нейропатии может быть переменным, при этом некоторые пациенты сообщают о появлении симптомов после первой дозы, а некоторые сообщают о начале после 12 циклов терапии [12]. ЦисИПН развивается после кумулятивных доз выше 350 мг/м², а при кумулятивной дозе 500-600 мг/м². ЦисИПН встречается у 92% пациентов [13]. Эпидемиологические данные показывают, что частота невропатических симптомов при применении цисплатина колеблется от 49% до 100%, в то время как хронический ЦисИПН наблюдался у 5-20% пациентов через 12 месяцев после терапии [14,15]. Карбоплатин менее токсичен, при этом нейропатия наблюдается у 13-42% пациентов [16].

Терапия оксалиплатином может вызывать такие побочные эффекты, как миелотоксичность и кишечная и периферическая нейропатия (ОИПН, периферическая нейропатия, вызванная оксалиплатином). Острый ОИПН развивается почти у 65% пациентов в течение нескольких часов после инфузии оксалиплатина в дозе от 85 до 130 мг/м² и может длиться до 5-7 дней [17]. Симптомы острого ОИПН включают парестезии рук и ног, фаринголарингеальные дизестезии, спазмы челюстей, фасцикуляции и мышечные судороги [18]. Индуцированная холодом нейропатия после оксалиплатина является уникальной особенностью ОИПН, и это наиболее важное различие в клинической картине между оксалиплатином и нейропатией, индуцированной цисплатином [19]. Хроническая форма, описываемая как чисто сенсорная аксональная нейропатия с классическим распределением «чулок и перчаток», наблюдается у 50-70% пациентов, но частота зависит от момента времени после лечения оксалиплатином и интенсивности оцениваемых симптомов [20]. Согласно данным, представленным в систематическом обзоре Бейерса и др. [21], ОИПН может присутствовать у 26-46% пациентов

при 12-месячном наблюдении, у 24% пациентов при 15-18-месячном наблюдении или даже у 84% пациентов при 24-месячном наблюдении, что было показано в исследовании Briani et al. [22]. Наиболее важные факторы риска развития ОИПН включают время инфузии, низкий вес тела, молодой возраст, площадь поверхности тела > 2,0 и генные вариации (GSTP1, глутатион-S-трансферазы P1 генов; GSTM1, глутатион-S-трансферазы M1 генов; и натрия напряжения закрытого канала гена SCN4A, SCN9A и SCN10A). [23]. Хронический ОИПН высокой степени тяжести возникает примерно у 10% пациентов, получающих кумулированные дозы в диапазоне от 510 до 765 мг/м², в то время как при дозах выше 1000 мг/м², это состояние может присутствовать почти у 50% пациентов [24]. Острая форма ОИПН также является фактором риска хронического ОИПН; более высокая интенсивность острой формы приводит к более высокой частоте хронической нейропатии [10].

Периферическая нейропатия, индуцированная платиновым агентом, характеризуется накоплением аддуктов платины в нейронах дорсального корневого ганглия (DRG) и тройничного ганглия (TG). Этот процесс, вероятно, является основным механизмом, ответственным за инициацию нейротоксичности, индуцируемой этим классом химиотерапевтических средств [25].

Точный механизм нейротоксичности препаратов на основе платины у людей все еще обсуждается; однако экспериментальные и доклинические исследования позволили получить представление о процессах, наиболее вероятно участвующих в патогенезе нейропатии.

1. Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс.

Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс выделяются в качестве ключевых факторов патофизиологии нейропатии, вызванной платиной, так как после попадания в нейрональные и не

нейрональные клетки оксалиплатин и цисплатин связываются с митохондриальной ДНК (мДНК) и образуют аддукты мДНК, которые не могут быть восстановлены, потому как в митохондриях нет системы репарации ДНК. Аддукты платины-мДНК нарушают физиологическую репликацию и транскрипцию мДНК, что может привести к синтезу аномальных белков, приводящий к нарушению дыхательной цепи в митохондриях [26]. Нарушение физиологической функции митохондрий приводит к снижению клеточного метаболизма, увеличению выработки АФК (активных форм кислорода) и окислительному стрессу [27]. Ингибирование клеточного метаболизма и патологические, высокие внутриклеточные уровни АФК могут, в свою очередь, привести к повреждению ферментов, белков и липидов, что приводит к структурным изменениям периферических нервов [28]. АФК также могут активировать апоптотический путь в нейрональных клетках посредством стимуляции митохондриального пути, включая активацию каспазы и нарушение регуляции гомеостаза кальция, что приводит к атрофии и потере клеток DRG [29].

2. Внутриклеточная сигнализация.

Нарушение физиологической функции митохондрий может влиять на сигнальные пути кальция и способствовать дальнейшим патологическим функциональным и структурным изменениям в нейрональных и глиальных клетках. [30]. Увеличение внутриклеточного Ca^{2+} концентрация может привести к активации кальпаина (мощной протеазы), что приводит к нерегулируемому протеолизу, непосредственно запускающему дегенерацию аксонов [31]. Метаболит оксалиплатина оксалат является хелатором Ca^{2+} участвует в патогенезе ОИПН. Хелатирование внеклеточных ионов Ca^{2+} приводит к увеличению проводимости Na^{+} и снижению порогового потенциала и мембранного сопротивления [21], что приводит к ранней фазе холодной аллодинии, но не к поздней механической аллодинии. [32].

3. Медиаторы воспаления—Цитокины и хемокины.

Результаты исследований нейропатической боли у человека и экспериментальных моделей животных четко показывают, что активация глиальных клеток и последующее высвобождение и повышение уровня провоспалительных цитокинов: уровни IL-1b, IL-6 и TNF-а являются общими механизмами нейропатической боли, индуцированной химиотерапией [33]. Повоспалительные цитокины, высвобождаемые из глиальных клеток, действуют не только в периферической нервной системе, но также на спинномозговом и супраспинальном уровнях. [34]. Хемокины (CC) и их рецепторы также участвуют в патогенезе индуцированной химиотерапией периферической нейропатии [35]. CCL (лиганды хемокинов) отвечают за миграцию и инфильтрацию моноцитов/макрофагов и других иммунных клеток, тем самым способствуя нейровоспалению и болевому синдрому. Оксалиплатин может повышать уровень хемокина CCL-2, в основном высвобождаемого из астроцитов, и уровень CCL-2 коррелирует со степенью гипералгезии, наблюдаемой у крыс [36]. Участие CCL-2 и его рецептора CCR2 в нейропатии, индуцированной оксалиплатином, было подтверждено в экспериментальном исследовании Ilias et al. CCL2 и его рецептор CCR2 были повышены в DRG после однократного введения оксалиплатина и параллельно с развитием механической гиперчувствительности [37]. CCL2 повышает чувствительность нейронов в других моделях нейропатической боли, и, вероятно, тот же механизм может наблюдаться в нейропатии, индуцированной химиотерапией [38].

5. Центральные механизмы.

В последние годы многие исследования показали, что химиотерапия у онкопациентов может влиять на их когнитивные и двигательные функции. Эти данные привели к описанию нового нейропсихологического синдрома, связанного с когнитивными на-

рушениями, вызванными лечением рака/химиотерапией [39]. Могут ли нарушения в центральной нервной системе, вызванные химиотерапией, способствовать развитию и поддержанию периферической нейропатии у людей, все еще неясно. Считалось, что гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) предотвращает доступ оксалиплатина к мозгу [40]; однако не исключено прямое действие оксалиплатина на эндотелиальные клетки ГЭБ (ЭК). Возможные механизмы повреждения ГЭБ могут включать провоспалительные цитокины, АФК или другие нейротрансмиттеры, все из которых участвуют в токсичности периферической нервной системы, вызванной химиотерапией [41]. В исследовании Бранки и др. [42], введение оксалиплатина *in vitro* вызвало значительные изменения в соединительном и цитоскелетном аппарате эндотелиальных клеток, и эти изменения ГЭБ могут быть связаны с более высокими концентрациями оксалиплатина в головном мозге и, вероятно, способствуют хронизации боли.

II. Противоопухолевые препараты таксанового ряда.

Таксаны представляют собой класс противоопухолевых препаратов, действующих на микротрубочки, которые препятствуют нормальному циклу деполимеризации и реполимеризации микротрубочек, что вызывает нарушение деления раковых клеток, приводящий к гибели клеток. В группу препаратов таксанового ряда включают паклитаксел, доцетаксел и кабазитаксел. Они были одобрены FDA для лечения различных типов рака, включая рак яичников, РМЖ, РЛ и рак предстательной железы [43]. Частота ПХН от таксанов может быть очень высокой и колеблется от 11 до 87%, причем самые высокие показатели зарегистрированы для паклитаксела [44].

Нейропатия, вызванная таксанами, обычно характеризуется как сенсорная доминантная нейропатия, в основном затрагивающая сенсорные волокна малого диаметра, проявляющаяся, как правило, в

виде парестезий, дизестезий, онемений, измененной проприоцепции и потери чувствительности преимущественно в пальцах ног и пальцев (распределение чулок и перчаток); однако могут появляться и другие локализации. Двигательные и вегетативные нарушения встречаются реже, но также могут развиваться [45]. Симптомы могут проявиться через несколько дней после приема первой дозы. Они зависят от дозы и имеют тенденцию к улучшению после прекращения лечения. У некоторых пациентов симптомы могут сохраняться до 1-3 лет после завершения терапии и иногда могут длиться всю жизнь [46]. Такие симптомы наиболее интенсивны для паклитаксела. При применении доцетаксела интенсивность симптомов более мягкая [47]. Связанный с белком паклитаксел (Nab-паклитаксел), разработанный для снижения общей токсичности, не приводит к снижению частоты ПХН [48].

Механизмы нейротоксичности таксанов являются многофакторными и включают следующие пути:

1. Разрушение микротрубочек.

Разрушение микротрубочек является основным механизмом действия таксанов и отвечает за их противоопухолевую активность; однако оно также связано с развитием ПХН [49]. Агрегация и связывание микротрубочек приводят к изменениям формы клеток и стабильности клеток, но также ответственны за нарушение аксонального транспорта синаптических везикул, нагруженных необходимыми клеточными компонентами, включая липиды, белки и ионные каналы [50].

2. Митохондриальная дисфункция.

Повреждение митохондрий, как в нейрональных, так и в не нейрональных клетках, приводит к окислительному стрессу и выработке активных форм кислорода (АФК), таких как гидроксильные радикалы, перекись, супероксид и одиночный кислород. Нарушение аксонального транспорта основных клеточных компонентов [51] и мРНК [52] в дистальные части нейронов из-

за разрушения микротрубочек может оказать значительное влияние на этот процесс. Повышенные уровни АФК были обнаружены в сенсорных нейронах и спинном мозге [53]. Повышенные уровни АФК вызывают активацию апоптотических процессов, нарушение структуры клеток и демиелинизацию. Эти изменения приводят к нарушению передачи сигналов и активации иммунных процессов, включая повышенную выработку провоспалительных цитокинов. Этот процесс самоусиливается, так как вышеуказанные механизмы могут привести к дальнейшим повреждениям митохондрий [54]. Набухание, вакуолизация и потеря структуры митохондрий были доказаны в ряде исследований с паклитакселом [55].

3. Дегенерация аксонов.

В различных исследованиях сообщалось о прямом повреждении периферических нервов, потере нейрональных волокон и демиелинизации, вызванных паклитакселом [56]. Нарушение микротрубочек и, следовательно, нарушение аксонального транспорта основных клеточных компонентов вызывают дегенерацию дистальных нервных сегментов (валлеровская дегенерация) и ремоделирование аксональной мембраны [57].

4. Измененный гомеостаз кальция.

Было показано, что нарушение регуляции гомеостаза Ca^{2+} играет определенную роль в патогенезе ПХН [58]. Дисрегуляция внутриклеточного Ca^{2+} наблюдалась в модели нейропатии паклитаксела как в нейрональных, так и в не нейрональных клетках [59]. Митохондрии и эндоплазматический ретикулум (ER) являются внутриклеточными хранилищами Ca^{2+} . Паклитаксел может способствовать высвобождению Ca^{2+} из митохондрий, и этот процесс опосредован активацией пор перехода проницаемости митохондрий, что приводит к быстрой деполяризации митохондрий [60,61].

5. Изменения возбудимости периферических нервов.

Измененная экспрессия и функция

ионных каналов является еще одним механизмом, способствующим развитию ПХН. Снижение экспрессии K^{+} -каналов, вызывающих спонтанную активность ноцицепторов, наблюдалось в DRG в модели ПХН, индуцированной паклитакселом [62]. Активация катионных каналов с временным рецепторным потенциалом (TRPA1) и с переходным рецепторным потенциалом (TRPV1), являющихся важными компонентами болевой сигнализации, была обнаружена в нейронах DRG [63]. Было показано, что антагонисты TRPA1 снимают воспаление, холодовую аллодинию и гипералгезию, вызванные паклитакселом [64]. Лечение паклитакселом увеличивает количество Na^{+} -каналов, которые могут быть ответственны за развитие ПХН [65].

6. Иммунные процессы и нейровоспаление

Паклитаксел вызывает увеличение продукции провоспалительных цитокинов (альфа-ФНО и бета-ИЛ-1) и снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10). Этот процесс приводит к привлечению и активации иммунных клеток и развитию нейровоспаления [66]. Круковский и др. [67] показали, что ИЛ-10 может ослаблять ПХН, индуцированный паклитакселом. Паклитаксел также может приводить к активации микроглии и астроцитов [68] и увеличению числа макрофагов в DRG и периферических нервах [69]. Ингибирование макрофагов и микроглии предотвращает развитие механической гипералгезии и потерю эпидермальных нервных волокон [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периферическая нейропатия, вызванная химиотерапией является основным ограничивающим дозу побочным эффектом для нейротоксичных химиотерапевтических средств, применяемые при терапии многих солидных опухолей. Точный механизм периферической нейропатии, индуцированной химиотерапевтическими препаратами еще полностью не изучен; однако, их про-

тивоопухолевые механизмы ответственны за нейротоксический эффект, учитывая, что химиотерапевтические препараты вызывают многочисленные изменения в структуре или в функционировании нейрональных и глиальных клеток. Химиотерапевтические агенты могут вызывать изменения во внутриклеточных органеллах (особенно в митохондриях), мембранных рецепторах и ионных каналах, за которыми следуют изменения внутриклеточного гомеостаза, передачи сигналов и нейротрансмиссии, которые могут привести к нейровоспалению, повреждению ДНК и аксональной дегенерации.

Литература

1. Gutierrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, et al. : *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies*. // *Clin Transl Oncol*. 2010;12(2):81–91. <https://doi.org/10.1007/S12094-010-0474-z>.
2. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chateix C, Pezet D, Balayssac D. // *Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review*. // *Front Pharmacol* 8-86. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00086>.
3. Balayssac D, Ferrier J, Descoeur J, Ling B, Pezet D, Eschalier A, Authier N. // *Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: from clinical relevance to preclinical evidence*. *Expert Opin Drug Saf* 10:407–417. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.543417>.
4. Jaggi AS, Singh N. // *Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy*. *Toxicology* 291:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.10.019>.
5. Bernhardson B.M., Tishelman C., Rutqvist L.E. // *Chemosensory changes experienced by patients undergoing cancer chemotherapy: A qualitative interview study*. *J Pain Symptom Manag*. 2007;34:403–412. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.12.010.
6. Mols F, van de Poll-Franse L.V., Vreugdenhil G., Beijers A.J., Kieffer J.M., Aaronson N.K., Husson O. // *Reference data of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-PIHX20 Questionnaire in the general Dutch population*. *Eur. J. Cancer*. 2016;69:28–38. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.020.
7. Banach M., Juranek J.K., Zygulska A.L. // *Chemotherapy-induced neuropathies—A growing problem for patients and health care providers*. *Brain Behav*. 2016;7:e00558. doi: 10.1002/brb3.558.
8. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallon M. // *Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis*. *Pain* 155:2461–2470. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>.
9. Shah A, Hoffman EM, Mauermann ML, Loprinzi CL (2018) // *Incidence and disease burden of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in a population based cohort*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89:636–641. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317215>.
10. Areti A., Yerra V.G., Naidu V.G.M., Kumar A. // *Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy*. *Redox Biol*. 2014;2:289–295. doi: 10.1016/j.redox.2014.01.006.
11. Storey D.J., Sakala M., McLean C.M., Phillips H.A., Dawson L.K., Wall L.R., Fallon M.T., Clive S. // *Capecitabine combined with oxaliplatin (CapOx) in clinical practice: How significant is peripheral neuropathy?* *Ann. Oncol*. 2010;21:1657–1661. doi: 10.1093/annonc/mdp594.
12. Vanderhoop R.G., Vanderburg M.E.L. // *Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin*. *Cancer*. 1990;66:1697–1702. doi: 10.1002/1097-0142(19901015)66:8<1697::AID-CNCR2820660808>3.0.CO;2-G.
13. Krarup-Hansen A., Helweg-Larsen S., Schmalbruch H., Rorth M., Krarup C. // *Neuronal involvement in cisplatin neuropathy:*

Prospective clinical and neurophysiological studies. Brain. 2007;130:1076–1088. doi: 10.1093/brain/awl356.

14. Mollman J.E., Glover D.J., Hogan W.M., Furman R.E. // *Cisplatin neuropathy. Risk factors, prognosis, and protection by WR-2721. Cancer. 1988;61:2192–2195. doi: 10.1002/1097-0142(19880601)61:11<2192::AID-CNCR2820611110>3.0.CO;2-A.*

15. Gregg R.W., Molepo J.M., Monpetit V.J.A., Mikael N.Z. // *Cisplatin neurotoxicity—The relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphological evidence of toxicity. J. Clin. Oncol. 1992;10:795–803. doi: 10.1200/JCO.1992.10.5.795.*

16. Schmoll H.J., Kollmannsberger C., Metzner B., Hartmann J.T., Schleucher N., Schoffski P., Schleicher J., Rick O., Beyer J., Hossfeld D., et al. // *German Testicular Cancer Study. Long term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: An extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. J. Clin. Oncol. 2003;21:4083–4091.*

17. Leonard G.D., Wright M.A., Quinn M.G., Fioravanti S. // *Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer. 2005;16:116. doi: 10.1186/1471-2407-5-116.*

18. Argyriou A.A., Zolota V., Kyriakopoulou O., Kalofonos H.P. // *Toxic peripheral neuropathy associated with commonly used chemotherapeutic agents. J BUON. 2010;15:435–446.*

19. Deuis J.R., Zimmermann K., Romanovsky A.A. // *An animal model of oxaliplatin-induced cold allodynia reveals a crucial role for NaV1.6 in peripheral pain pathways. Pain. 2013;154:1749–1757. doi: 10.1016/j.pain.2013.05.032.*

20. Arkenau H.K. // *Capecitabine combined with oxaliplatin (CAPOX) in clinical practice: how significant is peripheral neuropathy?*

Ann Oncol. 2011;22:239–240. doi: 10.1093/annonc/mdq676.

21. Beijers A.J.M., Mols F., Vreugdenhil G. // *A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. Support. Care Cancer. 2014;22:1999–2007. doi: 10.1007/s00520-014-2242-z.*

22. Briani C., Argyriou A.A., Izquierdo C., Velasco R., Campagnolo M., Alberti P. // *Long-term course of oxaliplatin-induced polyneuropathy: A prospective 2-year follow-up study. J. Peripher. Nerv. Syst. 2014;19:299–306. doi: 10.1111/jns.12097.*

23. Velasco R., Bruna J., Briani C., Argyriou A.A., Cavaletti G. // *Early predictors of oxaliplatin-induced cumulative neuropathy in colorectal cancer patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2014;85:392–398. doi: 10.1136/jnnp-2013-305334.*

24. De Gramont A., Figuer A., Seymour M., Homerin M., Hmissi A., Cassidy J., Cortes-Funes H., Boni C., Cervantes A., Freyer G., et al. // *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J. Clin. Oncol. 2000;18:2938–2947. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.2938.*

25. Dasari S., Tchounwou P.B. // *Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. Eur. J. Pharmacol. 2014;740:364–378. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.07.025.*

26. McKeage M.J., Hsu T., Screnci D., Haddad G., Baguley B.C. // *Nucleolar damage correlates with neurotoxicity induced by different platinum drugs. Br. J. Cancer. 2001;85:1219–1225. doi: 10.1054/bjoc.2001.2024.*

25. Fujita S., Hirota T., Sakiyama R., Baba M., Ieiri I. // *Identification of drug transporters contributing to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. J. Neurochem. 2019;148:373–385. doi: 10.1111/jnc.14607.*

26. Podratz J.L., Knight A.M., Ta L.E., Staff N.P., Gass J.M. // *Cisplatin induced mitochondrial DNA damage in dorsal root ganglion neurons. Neurobiol.*

Dis. 2011;41:661–668. doi: 10.1016/j.nbd.2010.11.017.

27. Joseph E.K., Chen X., Bogen O., Levine J.D. //Oxaliplatin acts on IB4-positive nociceptors to induce an oxidative stress-dependent acute painful peripheral neuropathy. *J. Pain.* 2008;9:463–472. doi: 10.1016/j.jpain.2008.01.335.

28. Waseem M., Kaushik P., Tabassum H., Parvez S. //Role of Mitochondrial Mechanism in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr. Drug Metab.* 2018;19:47–54. doi: 10.2174/1389200219666171207121313.

29. Pan L., Song K., Hu F., Sun W., Lee I. //Nitric oxide induces apoptosis associated with TRPV1 channel-mediated Ca(2+) entry via S-nitrosylation in osteoblasts. *Eur. J. Pharmacol.* 2013;715:280–285. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.05.009.

30. Carozzi V.A., Canta A., Chiorazzi A. //Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci. Lett.* 2015;596:90–107. doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.014.

31. Wang J.T., Medress Z.A., Barres B.A. //Axon degeneration: Molecular mechanisms of a self-destruction pathway. *J. Cell Biol.* 2012;196:7–18. doi: 10.1083/jcb.201108111.

32. Sakurai M., Egashira N., Kawashiri T., Yano T., Ikesue H., Oishi R. //Oxaliplatin-induced neuropathy in the rat: Involvement of oxalate in cold hyperalgesia but not mechanical allodynia. *Pain.* 2009;147:165–174. doi: 10.1016/j.pain.2009.09.003.

33. Lees J.G., Makker P.G.S., Tonkin R.S., Abdulla M. //Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur. J. Cancer.* 2017;73:22–29. doi: 10.1016/j.ejca.2016.12.006.

34. Xu D., Hui Zhao H., Gao H., Zhao H., Liu D., Li J. //Participation of pro-inflammatory cytokines in neuropathic pain evoked by chemotherapeutic oxaliplatin via central GABAergic pathway. *Mol. Pain.* 2018;14:1–10. doi: 10.1177/1744806918783535.

35. White F.A., Miller R.J. //Insights into the regulation of chemokine receptors by molecular signaling pathways: Functional roles in neuropathic pain. *Brain Behav. Immun.* 2010;24:859–865. doi: 10.1016/j.bbi.2010.03.007.

36. Wang Y.S., Li Y.Y., Cui W., Li L.B., Zhang Z.C., Tian B.P., Zhang G.S. //Melatonin attenuates pain hypersensitivity and decreases astrocyte-mediated spinal neuroinflammation in a rat model of oxaliplatin-induced pain. *Inflammation.* 2017;40:2052–2061. doi: 10.1007/s10753-017-0645-y.

37. Ilias A.M., Gist A.C., Zhang H., Kosturakis A. //Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the dorsal root ganglion contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity. *Pain.* 2018;159:1308–1316. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001212.

38. Sun J.H., Yang B., Donnelly D.F., Ma C., La Motte R.H. //MCP-1 enhances excitability of nociceptive neurons in chronically compressed dorsal root ganglia. *J. Neurophysiol.* 2006;96:2189–2199. doi: 10.1152/jn.00222.2006.

39. Dietrich J., Prust M., Kaiser J. //Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience.* 2015;309:224–232. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.016.

40. Jacobs S.S., Fox E., Dennie C., Morgan L.B. //Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of intravenous oxaliplatin, cisplatin, and carboplatin in nonhuman primates. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:1669–1674. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-1807.

41. Rochfort K.D., Collins L.E., Murphy R.P., Cummins P.M. //Downregulation of blood–brain barrier phenotype by proinflammatory cytokines involves NADPH oxidase-dependent ROS generation: Consequences for interendothelial adherens and tight junctions. *PLoS ONE.* 2014;9:e101815. doi: 10.1371/journal.pone.0101815.

42. Branca J.J.V., Maresca M., Morucci G., Becatti M., Paternostro F., Gulisano M. //Oxaliplatin-induced blood brain

- barrier loosening: A new point of view on chemotherapy-induced neurotoxicity. Oncotarget. 2018;9:23426–23438. doi: 10.18632/oncotarget.25193.*
43. Yared J.A., Tkaczuk K.H. //Update on taxane development: New analogs and new formulations. *Drug Des. Dev. Ther.* 2012;6:371–384.
44. Scripture C.D., Figg W.D., Sparreboom A. //Peripheral neuropathy induced by paclitaxel: Recent insights and future perspectives. *Curr. Neuropharmacol.* 2006;4:165–172. doi: 10.2174/157015906776359568.
45. De Iuliis F., Taglieri L., Salerno G., Lanza R., Scarpa S. //Taxane induced neuropathy in patients affected by breast cancer: Literature review. *Crit. Rev. Oncol./Hematol.* 2015;96:34–45. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.04.011.
46. Eckhoff A.S., Knoop M.B., Jensen M., Ewertz M. //Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. *Eur. J. Cancer.* 2015;51:292–300. doi: 10.1016/j.ejca.2014.11.024.
47. Cioroiu C., Weimer L.H. //Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017;17:47. doi: 10.1007/s11910-017-0757-7.
48. Peng L., Bu Z., Ye X., Zhou Y., Zhao Q. //Incidence and risk of peripheral neuropathy with nab-paclitaxel in patients with cancer: A meta-analysis. *Eur. J. Cancer Care.* 2017;26 doi: 10.1111/ecc.12407.
49. Gornstein E.L., Schwarz T.L. //Neurotoxic Mechanisms of Paclitaxel Are Local to the Distal Axon and Independent of Transport Defects. *Exp. Neurol.* 2017;288:153–166. doi: 10.1016/j.expneurol.2016.11.015.
50. Bober B.G., Shah S.B. //Paclitaxel Alters Sensory Nerve Biomechanical Properties. *J. Biomech.* 2015;48:3559–3567. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.07.020.
51. Wozniak K.M., Vornov J.J., Wum Y., Liu Y., Carozzi V.A. //Peripheral neuropathy induced by microtubule-targeted chemotherapies: insights into acute injury and long-term recovery. *Cancer Res.* 2018;78:817–829. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1467.
52. Bobylev I., Joshi A.R., Barham M., Ritter C., Neiss W.F., Höke A., Lehmann H.C. //Paclitaxel Inhibits MRNA Transport in Axons. *Neurobiol. Dis.* 2015;82:321–331. doi: 10.1016/j.nbd.2015.07.006.
53. Duggett N.A., Griffiths L.A., McKenna O.E., de Santis V. //Oxidative Stress in the Development, Maintenance and Resolution of Paclitaxel-Induced Painful Neuropathy. *Neuroscience.* 2016;333:13–26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.050.
54. Bulua A.C., Simon A., Maddipati R., Pelletier M. //Mitochondrial Reactive Oxygen Species Promote Production of Proinflammatory Cytokines and Are Elevated in TNFR1-Associated Periodic Syndrome (TRAPS) *J. Exp. Med.* 2011;208:519–533. doi: 10.1084/jem.20102049.
55. Flatters S.J.L., Bennett G.J. //Studies of Peripheral Sensory Nerves in Paclitaxel-Induced Painful Peripheral Neuropathy: Evidence for Mitochondrial Dysfunction. *Pain.* 2006;122:245–257. doi: 10.1016/j.pain.2006.01.037.
56. Sahenk Z., Barohn R., New P., Mendell J.R. //Taxol Neuropathy. Electrodiagnostic and Sural Nerve Biopsy Findings. *Arch. Neurol.* 1994;51:726–729. doi: 10.1001/archneur.1994.00540190110024.
57. Boyette-Davis J., Xin W., Zhang H., Dougherty P.M. //Intraepidermal Nerve Fiber Loss Corresponds to the Development of Taxol-Induced Hyperalgesia and Can Be Prevented by Treatment with Minocycline. *Pain.* 2011;152:308–313. doi: 10.1016/j.pain.2010.10.030.
58. Siau C., Bennett G.J. //Dysregulation of Cellular Calcium Homeostasis in Chemotherapy-Evoked Painful Peripheral Neuropathy. *Anesth. Analg.* 2006;102:1485–1490. doi: 10.1213/01.ane.0000204318.35194.ed.
59. Yilmaz E., Watkins S.C., Gold M.S. //Paclitaxel-Induced Increase in Mitochondrial Volume Mediates Dysregulation of

Intracellular Ca²⁺ in Putative Nociceptive Glabrous Skin Neurons from the Rat. Cell Calcium. 2017;62:16–28. doi: 10.1016/j.ceca.2017.01.005.

60. Kidd J.F., Pilkington M.F., Schell M.J. // *Paclitaxel Affects Cytosolic Calcium Signals by Opening the Mitochondrial Permeability Transition Pore. J. Biol. Chem.* 2002;277:6504–6510. doi: 10.1074/jbc.M106802200.

61. Okubo K., Takahashi T., Sekiguchi F., Kanaoka D. // *Inhibition of T-Type Calcium Channels and Hydrogen Sulfide-Forming Enzyme Reverses Paclitaxel-Evoked Neuropathic Hyperalgesia in Rats. Neuroscience.* 2011;188:148–156. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.004.

62. Zhang H., Dougherty P.M. // *Enhanced Excitability of Primary Sensory Neurons and Altered Gene Expression of Neuronal Ion Channels in Dorsal Root Ganglion in Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. Anesthesiology.* 2014;120:1463–1475. doi: 10.1097/ALN.0000000000000176.

63. Hara T., Chiba T., Abe K., Makabe A., Utsunomiya I., Hama T. // *Effect of Paclitaxel on Transient Receptor Potential Vanilloid 1 in Rat Dorsal Root Ganglion. Pain.* 2013;154:882–889. doi: 10.1016/j.pain.2013.02.023.

64. Chen Y., Yang C. // *Proteinase-Activated Receptor 2 Sensitizes Transient Receptor Potential Vanilloid 1, Transient Receptor Potential Vanilloid 4, and Transient Receptor Potential Ankyrin 1 in Paclitaxel-Induced Neuropathic Pain. Neuroscience.* 2011;193:440–451. doi: 10.1016/j.

neuroscience. 2011.06.085.

65. Li Y., North R.Y., Rhines L.D. et al. // *DRG Voltage-Gated Sodium Channel 1.7 Is Upregulated in Paclitaxel-Induced Neuropathy in Rats and in Humans with Neuropathic Pain. J. Neurosci.* 2018;38:1124–1136. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0899-17.2017.

66. Zaks-Zilberman M., Zaks T.Z. // *Induction of proinflammatory and chemokine genes by lipopolysaccharide and paclitaxel (Taxol™) in murine and human breast cancer cell lines. Cytokine.* 2001;15:156–165. doi: 10.1006/cyto.2001.0935.

67. Krukowski K., Eijkelkamp N., Laumet G., Hack C.E. // *CD8+ T Cells and Endogenous IL-10 Are Required for Resolution of Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. J. Neurosci.* 2016;36:11074–11083. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3708-15.2016.

68. Zhang H., Yoon S.-Y., Zhang H., Dougherty P.M. // *Evidence That Spinal Astrocytes but Not Microglia Contribute to the Pathogenesis of Paclitaxel-Induced Painful Neuropathy. J. Pain.* 2012;13:293–303. doi: 10.1016/j.jpain.2011.12.002.

69. Zhang H., Li Y., de Carvalho-Barbosa M., Kavelaars A. // *Dorsal Root Ganglion Infiltration by Macrophages Contributes to Paclitaxel Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. J. Pain.* 2016;17:775–786. doi: 10.1016/j.jpain.2016.02.011.

70. Hou S., Huh B., Kim H.K. // *Treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: systematic review and recommendations. Pain Physician.* 2018; 21:571–592.

УДК 616.98-036-07-08:578.834.11

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ОТ COVID-19 У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

М.Е.Тулентаев, Ж.Д.Жумагазин, М.М.Советханова
ГКП на ПХВ «Многопрофильный
медицинский центр»
акимата г. Нур-Султан

Аннотация. Пандемия коронавирусной инфекции подняла проблемы первоочередной вакцинации уязвимых групп населения, в которую входят и пациенты онкологических служб. За последние 1,5 года, во время пандемии, ученые разных стран ускоренными темпами создали более 180 вакцин против COVID – 19, из них были одобрены к применению около десятка из них. В связи с массовыми вакцинациями населения все более актуальным становится вопрос насколько вакцины против коронавирусной инфекции эффективны и безопасны для людей с онкологическими заболеваниями.

Ключевые слова: COVID-19, онкологические пациенты

Түйіндеме. ОНКОЛОГИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ COVID-19 –ДАН АЛДЫН АЛУ ВАКЦИНАЦИЯСЫ. М.Е.Тулеутаев, Ж.Д.Жумагазин, М.М.Советханова. Коронавирустық пандемия халықтың осал топтарына, соның ішінде онкологиялық қызметтердегі пациенттерге вакцинацияға басымдық беру мәселесін көтерді. Соңғы 1,5 жыл ішінде пандемия кезінде әртүрлі елдердің ғалымдары тез арада COVID-19-ға қарсы 180-нен астам вакцина жасап шығарды, олардың он шақтысы қолдануға рұқсат етілген. Халықты жаппай вакцинациялауға байланысты қатерлі ісікке шалдыққан адамдар үшін коронавирустық инфекцияға қарсы вакциналар қаншалықты тиімді және қауіпсіз деген сұрақ өзекті болып отыр.

Түйін сөздер: COVID-19, онкологиямен ауыратын науқастар

Summary. PREVENTIVE VACCINATION AGAINST COVID-19 IN CANCER PATIENTS. M.E.Tuleutayev, ZH.D.ZHmagazin, M.M.Sovetkhanova.

The coronavirus pandemic has raised the problem of prioritizing vaccinations for vulnerable populations, which include cancer patients. Over the past 1.5 years, during a pandemic, scientists from different countries have rapidly created more than 180 vaccines against COVID - 19, of which about a dozen have been approved for use. In connection with mass vaccinations of the population, the question of how effective and safe vaccines against coronavirus infection are for people with cancer is becoming more and more urgent.

Keywords: Preventive vaccination against COVID-19 in cancer patients

ВВЕДЕНИЕ

Иммунобиолог Акико Ивасаки, профессор Йельского университета предложила обратиться к особенностям иммунного ответа при новой коронавирусной инфекции. Известно, что противовирусный иммунитет человека подразделяется на врожденный и приобретенный. Реакция врожденного иммунитета – это система быстрого реагирования на внедрение в организм инфекционного агента. Они неспецифичны и предназначены для того, чтобы дать немедленный отпор чужеродным элементам. Активация реакций врожденного иммунитета, в свою очередь, приводит к запуску системы приобретенных иммунных реакций, направленных на определенные мишени. Ключевыми звеньями приобретенного или адаптивного

иммунитета являются Т- и В-лимфоциты. Т-хелперы активируют остальные клетки системы приобретенного иммунитета, Т-хелперы уничтожают собственные клетки организма, инфицированные вирусом, а В-лимфоциты вырабатывают антитела, тропные к инфекционному агенту и подходящие к нему по структуре, как ключ к замку. Антитела связывают антиген, инактивируют его, после чего комплекс антиген-антитело утилизируется и элиминируется.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Помимо антител непосредственным блокирующим действием на любой вирус обладают интерфероны (ИФН). Известно, что некоторые ИФН оказывают противоопухолевые действию. При ОРВИ ИФН ис-

пользуют топически во входные ворота инфекции в виде капель или спреев, так как ИФН непосредственно активируют протеиновые комплексы, блокирующие репликацию вирусов. Однако новый коронавирус обладает свойством обходить собственные защитные механизмы против хозяина. Имеет место слишком длительная персистенция ИФН 1 типа, что ассоциировано с худшим прогнозом и исхода коронавирусной инфекции. ИФН рекомендуют применять в качестве профилактики COVID-19 или на самых ранних этапах инфекционного процесса, в том числе у онкологических больных и не рекомендуют рекомбинатные ИФН на поздних сроках заболевания. Это связано с цитокиновым штормом, который при тяжелых формах COVID-19 и так вызывает массивный выброс разных цитокинов, направляющих иммунные реакции на ложный путь, что ведет к полиорганному поражению.

От COVID-19 вакцины разные, в клинических испытаниях на людях к началу 2021 года тестировались 61 видов, причем 17 из них находились на завершающих стадиях изучения. Еще 85 препаратов проходили доклинические испытания на животных. Считается, что вакцины первых поколений против COVID-19 будут максимально иммуногенными – это позволит стабилизировать уровень заболеваемости и предотвратить дальнейшее распространение вируса.

Особый интерес вызывают вакцины действующие на самом раннем уровне защиты от проникновения вируса – на уровне слизистых («мукозные» вакцины). Эти вакцины не нужно вводить парентерально. Их называют вакцинами будущего. Подобно ИФН, мукозные иммунопрепараты наносят на слизистые оболочки носа, рассчитывая на развитие (барьерного, или «стерильного» т.е. возникающего до проникновения патогена во внутренние среды организма), а затем и системного иммунитета.

Открытие механизма проникновения SARS-CoV-2 в клетку путем связывания

с рецептором ангиотензин-превращающегося фермента 2-го типа (АПФ-2) дало возможность разработать вакцину двух типов. Первые созданы на основе инактивированного возбудителя с использованием генетических технологий. Они подавляют экспрессию S-белка вириона, который способствует прикреплению вируса и его слиянию с мембранной клеткой.

Вакцины второго типа влияют на синтез S-белка путем введения определенных последовательностей ДНК или РНК, «упакованных» в современные формы адресной доставки активных лекарственных веществ – наночастицы или липосомы. Липосомный транспорт считается одним из перспективных направлений повышения эффективности противоопухолевой терапии. Капиллярные аномалии, дефекты эндотелия в опухолевой ткани, снижение лимфодренажа способствуют накоплению липосом во внутритканевом пространстве солидных опухолей. Данное явление описано как EPR – «эффект повышенной проницаемости сосудов». Заключение противоопухолевых препаратов в структуру липосомы увеличивает их накопление в опухолевой ткани, где липосомальные структуры непрерывно высвобождают лекарственное вещество. По этому поводу специалисты опасаются повышенного накопления липосомальных вакцин тканью опухоли.

Две передовые вакцины, которые сейчас проходят испытания, изготовлены на основе липосом. Предполагаются, что при применении у пациентов со злокачественными новообразованиями часть введенной дозы активного вещества будет поглощена опухолевой тканью и исключена из системного действия. Еще одним поводом для беспокойства эксперты называют возможную модификацию противоопухолевого иммунитета с последующим влиянием на течение заболевания и изменение чувствительности к иммунотерапии. С учетом особенностей фармакокинетики липосом группа онкофармакологов под руководством профессора

Рафаэлле Фанчуллино из института онкологии Гюстава Русси рекомендует воздержаться от введения липосомальных вакцин пациентам с солидными опухолями до получения исчерпывающих данных о распределении иммунопрепаратов в организме после введения таким больным. Профессор онкологии Вашингтонского университета и главный редактор журнала JAMA Oncology Нора Дисис не столь категорична, как французские коллеги. Липосомальная технология доставки лекарств была изначально разработана для лечения ЗНО. Исследования показали, что организм пациента действительно способен генерировать иммунные реакции на белковые онкомаркеры после введения вакцин этого типа. Таким образом, вакцины, созданные на основе генетических технологий, могут оказаться наиболее эффективными для больных ЗНО, особенно с солидными опухолями. При этом нельзя исключить коррекции дозровок особенно при первом введении вакцины пациенту, кроме того нужно учитывать возможный буфер-эффект при составлении графика введения липосомальных вакцин и противоопухолевых препаратов. Предстоит еще выяснить, способна ли активная терапия повлиять на иммунный ответ пациента на вакцинацию, и если да, то не следует ли приурочивать введение вакцины против коронавируса к циклам терапии.

Мнение о том, что наличие онкологического заболевания и проведение противоопухолевого лечения снижают иммунный ответ пациента на вакцины против COVID-19 не подтвердились проведенными исследованиями, т.е. вакцинация таким больным эффективна.

Исследования эффективности вакцинации против гриппа у онкологических больных показали ее противогриппозную защиту, сопоставимую с эффективностью вакцинации у людей без злокачественных новообразований. То же самое касается и формирования иммунитета после введения пневмококковой вакцины, которую пациен-

ты онкологов должны получать в приоритетном порядке. Онкологические пациенты подвержены к большему риску развития тяжелого процесса в случае заболевания COVID-19, это обусловлено сопутствующими заболеваниями и эти лица имеют большую потребность в иммунопрофилактике вакцинацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Онкологические больные представляют собой гетерогенную группу и степень риска при заболевании COVID-19 не одинакова и зависит от конкретного онкологического диагноза.

Аттенуированными – не прививать!

Иммунопрепараты против коронавируса могут быть и другого (не липосомального) строения и механизм действия: вакцины на основе, противовирусные векторные на основе аденовирусов и инактивированные или аттенуированные коронавирусные вакцины. Последние из перечисленных, в особенности ослабленные противовирусные вакцины, содержащие живой возбудитель – не лучший вариант для онкологических больных, тем более с быстро прогрессирующим ЗНО и/или находящимся на агрессивной химиотерапии. В условиях иммунокомпрометации ослабленные живые вирусы могут вызвать активную инфекцию, спровоцировав то самое заболевание, от которого планировалось защитить пациента.

В особом порядке предлагается рассматривать случаи из области онкогематологии. При ЗНО кроветворной ткани и в результате их лечения иммунная система поражается более глубоко и структурно, следствием чего зачастую является глубокая иммуносупрессия. Данные о вакцинации пациентов, находящихся в активной фазе онкогематологического заболевания, требующего интенсивной терапии, практически отсутствуют, что вполне объяснимо. Однако после того, как эти больные достигают ремиссии, можно успешно проводить вакцинацию. Таким образом, индивидуальные факторы ри-

ска, зависящие от вида ЗНО, локализации опухоли и сопутствующей патологии должны определять индивидуальный выбор иммунопрепарата при вакцинации онкологических больных против SARS-Cov-2.

Коллективный или популяционный иммунитет

Большинство экспертов сходятся во мнении, что для констатации наличия популяционного иммунитета необходимо, чтобы 70-80% людей имели иммунную защиту от SARS-Cov-2, приобретенную в результате вакцинации и/или перенесенной инфекции. Такое целеполагание представляется сомнительным с учетом угасания иммунного ответа и снижения титра антител после перенесенного заболевания в течение ближайших месяцев. Поэтому в ближайшее время противоэпидемиологические мероприятия и ограничения не будут отменены.

Сегодня сложно найти сообщество, в котором хотя бы 20% людей обладали иммунитетом против COVID-19. Неизвестно, как долго будет поддерживаться популяционный иммунитет, кампания по вакцинопрофилактике только разворачивается. Мы недостаточно знаем о защитном уровне антител и Т-клеток у людей, которые выздоравливают после инфекции, чтобы точно прогнозировать, как долго будет сохраняться иммунитет в популяции. Кроме того, нужно учитывать и индивидуальные особенности: при других патологиях известны примеры отсутствия иммунного ответа на введение вакцины, а также отдельные случаи заболевания и тяжелого течения инфекций среди привитых. Пока не будет произведена массовая вакцинация от новой коронавирусной инфекции возвращение раннему образу жизни общества с массовыми сборами людей преждевременно.

Снижение антител не считается серьезной причиной для беспокойства и тем более для отказа от дальнейшего поиска вакцин. Во-первых разработчики иммунных препаратов пошли по пути создания бустерных вакцин, стимулирующих гораздо более

прочный и длительный иммунитет, который сохраняется годами. Во-вторых, даже после снижения титра антител у пациента сохраняются В-клетки памяти, специфичные к конкретному антигену, а также Т-клеточный иммунный ответ на вирусный антиген. Иммунные реакции при повторном столкновении с коронавирусом будут более быстрыми, специфичными и эффективными. Вполне вероятно легкое течение или бессимптомная инфекция.

В инструкции для вакцинации «Спутник V» для пациентов со ЗНО рекомендовано, что вакцинация против COVID-19 может представлять определенный риск для пациентов с аутоиммунными заболеваниями и ЗНО, а у больных с иммунным дефицитом и находящихся на иммуносупрессивной терапии возможен недостаточный иммунный ответ. Эксперты заявляют, что онкологические новообразования не являются противопоказанием для вакцинации против коронавируса, в том числе препаратом «Спутник V». Однако все такие пациенты должны прививаться по согласованию с онкологом и под его тщательным наблюдением.

В настоящее время в России проводится исследование по оценке эффективности и безопасности вакцины «Спутник V» при участии 250 онкологических больных-добровольцев.

Вакцинация от COVID-19 препаратами иностранного производства возможна после их регистрации, т.к. некоторые из них увеличивают вероятность тромботических осложнений, которые нежелательны у онкологических больных.

Литература

1. *Гипотеза о влиянии вакцинации БЦЖ на смертность от COVID-19. Asiya M.Issayeva, Nurmukhambet I.Mussay, Dana S.Nurzhibigit, Nurken A.Nurseit, Elena A.Dedova, Zhansulu A.Abdiyeva, Dana B.Bolathan*

2. *А.К.Кожанова, А.А.Владимиров,*

*Е.Н.Чухраева, Н.В.Чухраева, И.А.Князева.
Организация профилактики заражения и
реабилитация больных в условиях пандемии
коронавирусной инфекции COVID-19/SARS-
COV2 Физиотерапевтическими методами*

*З. Г.Е.Сансызбаева, Б.Б.Досмантай,
А.Б.Сарсенбаев, Ж.С.Сиеханова, Г.Т.Ма-
хай, Е.А.Жиенгалиев, Н.Б.Нургалиева. Ос-
новные методы разработки вакцины про-
тив COVID-19*

УДК – 616.62-006

РОЛЬ ЦИТОСТАТИКА ВИНФЛУНИН В ТЕРАПИИ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

М.Е.Тулетаев, Ж.Д. Жумагазин,
Т.А.Курманов, М.М.Советханова М.М.
ГКП на ПХВ «Многопрофильный Медицинский Центр»
акимата г. Нур-Султан

Аннотация. Количество цитостатиков, эффективных при раке уротелия крайне мало.

Базисным препаратом для режимов 1 линии остается цисплатин, применение которого нередко ограничивается значимыми токсическими реакциями, которые развиваются у большого числа больных. В случае невозможности применения платиновых производных лечение может ограничиваться применением гемцитабина в режиме монотерапии. Значительно сложнее решать вопрос в отношении больных, прогрессирующих после 1 линии лечения. Эффективность ифосфамида, таксанов, топотекана, эпитилона В, пеметрекседа, наб-паклитаксела, пралатрексата, таргетных препаратов или их сочетаний не оправдали возлагаемых ожиданий. Винфлунин (Жавлор) — инновационный химиотерапевтический препарат оказался эффективен для терапии платинорефрактерного уротелиального рака, в том числе в исследовании 3 фазы.

Ключевые слова: платинорефрактерный, уротелиальный рак, винфлунин.

Түйіндеме. УРОТЕЛИАЛДЫ ҚУЫҚТЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ЕМДЕУДЕГІ ЦИТОСТАТИКАЛЫҚ ВИНФЛУНИН РӨЛІ. М.Е.Тулетаев, Ж.Д. Жумагазин, Т.А.Курманов, М.М.Советханова. Уротелий ісігінде тиімді цитостатиктердің саны өте аз. 1-жолдық режимдер үшін негізгі препарат цисплатин болып табылады, оны қолдану пациенттердің көбінде елеулі уытты реакциялармен шектеледі. Егер платина туындыларын қолдану мүмкін болмаса, емдеу гемцитабинді монотерапияда қолданумен шектелуі мүмкін. Емдеудің 1 жолынан кейін дамытын науқастарға қатысты мәселені шешу әлдеқайда қиын. Ифосфамид, таксандар, топотекан, эпитилон В, пеметрексед, наб-паклитаксел, пралатрексат, мақсатты препараттар немесе олардың комбинацияларының тиімділігі күткенді қанағаттандырмады. Винфлунин (Джавлор) – инновациялық химиотерапиялық препарат платинаға төзімді уротелий ісігін емдеу үшін тиімді болып шықты, оның ішінде 3 фазалық зерттеуде.

Түйін сөздер: платинорефрактерлі, уротелиалды ісік, винфлунин

Summary. CYTOSTATIC VINFLUNIN IN THE TREATMENT OF UROTHELIAL BLADDER CANCER. M.E.Tuleutayev, ZH.D.ZHumagazin, T.A.Kurmanov, M.M.Sovetkhanova. The number of drugs that is effective in urothelial cancer is very little. Cisplatin remains the basic

drug for first line, but its use may be limited because of significant toxic reactions, that develop in a great number of patients. In case of impossibility of use of platinum derivatives treatment may be limited to the use of gemcitabine as monotherapy. It is much more difficult to resolve the issue regarding patients progressing after 1st line treatment. The effectiveness of ifosfamide, taxanes, topotecan, epirubicin, pemetrexed, nabpaclitaxel, pralatrexate, targeted drugs or their combinations had not lived up to expectations. Vinflunine (Javlor) is the innovative chemotherapeutic drug that is effective for the treatment of platinum-refractory urothelial cancer, including a phase 3 trial. We have our own positive experience with Javlor in older age group of patients, that is presented in the article.

Keywords: platinum-refractory, urothelial cancer, vinflunine

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) распространенное заболевание среди мужского и меньше, среди женского населения мира. Ежегодно в мире регистрируют 549,4 тыс. новых случаев РМП. Пятилетняя выживаемость больных РМП с 80-х годов прошлого века практически не меняется, в Казахстане составляет 52%. Химиотерапия остается основным компонентом в комбинированном и комплексном лечении этого заболевания при местно-распространенном и метастазирующей стадии.

Продолжается поиск новых активных противоопухолевых препаратов, которые затруднены из-за гетерогенности опухоли и отсутствием определенных активирующих мутаций. При этом количество цитостатиков, эффективных при раке уротелия, мало. Базисным препаратом для режимов 1 линии остается цисплатин, применение которого ограничивается токсическими реакциями, которые развиваются у большого числа больных. В случае невозможности применения платиновых производных, лечение может ограничиваться применением гемцитабина в монотерапии. При этом режиме гемцитабин оказал 11-39% эффективность в виде полной и частичной регрессии, с медианой общей продолжительности жизни от 5 до 13 месяцев.

После химиотерапии 1-й линии, проведены исследования 2 фазы, однако по их результатам ни один препарат не был отобран для дальнейших исследований 3 фазы.

Использовались ифосфамид, таксаны, топотекан, эпитилон В, пеметрексед, наб-паклитаксел, пралатрексад, которые не оправдали ожиданий. Несмотря на то, что при использовании некоторых цитостатиков непосредственный эффект составил около 30%, медиана времени до прогрессирования (ВДП) не превысила 6 месяцев [1-4].

Исследования комбинированной химиотерапии не показали реальной выигрешной их комбинации в лечении РМП. Так комбинация паклитаксела и гемцитабина показали непосредственную эффективность около 40%, однако медиана времени до прогрессирования не превысила 4 месяцев, а медиана общей выживаемости 8 месяцев [5].

Применение режима MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин) у больных получавших ранее комбинацию цисплатина и гемцитабина (CG) [6]: общий ответ составил 61%, время до прогрессирования болезни 5,8 месяцев, а медиана общей продолжительности жизни 14,2 месяцев. Однако, среди них пациенты с метастатической стадией ответили скромнее - 45%, с медианой времени до прогрессирования 4,4 месяцев и медианой продолжительности жизни 5,7 месяцев. Данный режим оказал токсичность 3-4 степени на 69% курсов, кроме того, были отмечены 4 случая летального исхода на фоне сепсиса, несмотря на применение колоние-стимулирующего фактора (КСФ) с 14-го дня лечения. Сегодня стало возможным возвра-

щение к режиму 1-й линии терапии, если время после ее завершения превысило 6-12 месяцев, у больного сохранена нормальная функция внутренних органов и пациент в хорошем состоянии.

Ожидаемая эффективность таргентной терапии или их сочетание с цитостатиками в качестве 2-й линии не дали обнадеживающих результатов. Пазопаниб оказал эффективность от 0% до 17% с медианой времени до прогрессирования от 1,4 до 3,3 месяцев. Воласертиб оказался эффективен у 14% больных с медианой времени до прогрессирования 1,4 месяца. Эффект Эверолимуса был лишь у 5% больных, ВДП составила 3,3 месяца. У блокатора неоангиогенеза афлиберцепта эффект составил 4,5% больных, ВДП менее 3 месяцев. Комбинация таргентных препаратов с цитостатиками оказалась малоэффективной – медиана ВДП составила 2,6 месяца с медианой общей продолжительности жизни лишь 6 месяцев [7].

Впечатляющие результаты терапии прогрессирующего РМП винфлунином привлекли внимание онкологов. Винфлунин (Жавлор) – инновационный цитостатик для терапии платинорефрактерного уротелиального рака. Препарат – митотический яд, ингибирующий полимерацию тубулина, отличается по эффективности от других винкаалколоидов. Он оказывает взаимодополняющих действия – цитостатическое и антиангиогенное. Важно и его обратимое взаимодействие с микротрубочками, поэтому он менее нейротоксичен. Проведенные исследования винфлунина 2-й фазы (n – 200) показали его эффективность 15%-17%, контроля над болезнью добились у 60%-65% больных с медианной продолжительности жизни 7-8 месяцев. В группу входили пациенты с клиренсом креатинина (40%), наличием висцеральных метастазов, (50%) и коротким безрецидивным периодом после 1-й линии терапии (менее 6 месяцев – до 70%). Доза винфлунина составляла 280-320 мг/м², вводился 1 раз в 3 недели [8, 9]. Для подтверждения полученных результатов было

проведено исследование 3-й фазы, в котором изучалась эффективность винфлунина в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией (best supportive care, BSC) у больных, прогрессирующих после платиносодержащей ХТ [10]. Группа из 370 больных с местно-распространенным или метастатическим РМП уротелиальным раком, у которых наблюдалось прогрессирование после 1-й линии платиносодержащих режимов ХТ была разделена на 2 подгруппы: в одной из них получали винфлунин в дозе 320 мг/м² или 280 мг/м² 1 раз в 3 недели с BSC (n – 253), в другой группе получали лишь наилучшую поддерживающую терапию (n – 117). В обеих подгруппах лечение проводили до прогрессии заболевания. Основной целью исследования была оценка общей продолжительности жизни (ОЖ). Пациенты были в хорошем общем состоянии, но 75% имели висцеральные метастазы, у 40% из них были поражены 3 и более органов. Первичный анализ был проведен через 1,8 года наблюдения. Разница в общей продолжительности жизни была более 2-х месяцев (6,9 мес. vs 4,3 мес., p=0,040), а снижение риска смерти от болезни снизилась на 23%. При наблюдении за этими больными в течение 30 месяцев оказалось, что 14 из группы Винфлунина живы, тогда как в группе леченных BSC, только 4 из них, а через 40 месяцев живы 6 и 0. Токсические реакции 3-4 степени отмечены в виде нейтропении (фебрильная нейтропения) – 6%, миалгия – 3,2%, сенсорная нейропатия – 1,2%, астения – 19,3%, запоры – 16,1%, тошнота – 2,4% [10].

Коррекция Винфлунина проводится в случае возраста 75-79 лет в дозе 280 мг/м², старше 80 лет доза снижается до 250 мг/м² на курс. При умеренной почечной недостаточности (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) используется доза 280 мг/м², а при наличии тяжелой степени (клиренс креатинина 20-40 мл/мин) доза редуцируется до 250 мг/м². Для пациентов с признаками печеночной недостаточности легкой степени

(класс А по шкале Чайлд-Пью) начальная составляет 250 мг/м².

Подтверждена эффективность винфлунина в терапии 1-й линии уротелиального рака в начале лечения метастатического процесса. Исследование JASINT, когда 69 пациентов с противопоказаниями к применению цисплатина. Половина из них получила комбинацию винфлунина с гемцитабином, вторая винфлунин с карбоплатином.

Эффективность в виде полной и частичной регрессии оказался в 1-й группе 76,5% и 77,1% во второй, медиана ВДП 5,9 и 6,1 месяца, медиана ОВ 14,0 и 12,8 месяцев. Нежелательные явления (НЯ) 3-4 степени в виде нейтропении в 1-й группе на 38% курсов, а тромбоцитопения на 6 курсов и во 2-й группе на 68% курсов и на 21% курсов во второй группе. Частота анемии была одинаковой 27%. Негематологические осложнения в виде слабости отмечена около 20% в обеих группах [11, 12]. Таким образом, авторами сделаны два вывода о том, что оба изученных режима обладают равной эффективностью и позволяют обеспечить хорошие онкологические результаты у больных с наличием противопоказаний к применению цисплатина.

ВЫВОДЫ

Жавлор эффективен для лечения местно-распространенного и метастазирующего уротелиального рака при прогрессии после платинсодержащих режимов.

Винфлунин зарегистрирован в большинстве стран Европы, Латинской Америке, России.

Литература

1. Sweeney C.J., Roth B.J., Kabinavar F.F. et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (21): 3451-3457.

2. Vaughn D.J., Broome C.M., Hussain M., et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2002; 20 (4):

937-940.

3. Fechner G., Siener R., Reimann M., et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract.* 2006; 60 (1): 27-31.

4. Kanai K., Kikuchi E., Ohigashi T., et al., Gemcitabine and paclitaxel chemotherapy for advanced urothelial carcinoma in patients who have received prior cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2008; 13 (6): 510-514.

5. Suyma T., Ueda T., Fukasawa S., et al., Combination of gemcitabine and paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced urothelial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2009; 39 (4): 244-250.

6. Edeline J., Loriot Y., Culine S., et al. Accelerated MVAC chemotherapy in patients with advanced bladder cancer previously treated with platinum-gemcitabine regimen. *Eur J Cancer.* 2012; 48 (8): 1141-1146.

7. Choueri T. K., Ross R. W., Jacobus S., et al., Double-blind randomized trial of docetaxel plus vandetanib versus docetaxel plus in platinum-pretreated metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30 (5): 507-512.

8. Culine S., Theodore C., De Santus M., et al., A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after firstline platinum-containing regimen. *Br J Cancer.* 2006, 94 (10): 1395-1401.

9. Vaughn D.J., Srinivas S., Stadler W. M., et al., Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma results of a large phase II study *Cancer.* 2009, 115: 4110-4117.

10. Bellmunt J., Theodore C., Demkov T., et al., Phase III Trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2009, 27 (27): 4454-4461.

11. De Santis M., Wiechono P., Lucas C., et al., Mature survival data of a randomized

international phase II trial (JASINTI) vinflunine (VFL) –gemcitabine (GEM) vs vfl-CBDCA in CDDP-unfit patients (PTS) with advanced urothelial carcinoma. Annals of

Oncology. 2014; 25 (Suppl 4) iv 280-iv 304.

12. Исследование и практика в медицине. 2015, т.2, №2, с. 29-34 Болотина Л.В., Королева Л.А.

УДК 616.61-002

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ С ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ И СОЗДАНИЕМ ИЛЕОКОНДУИТА

Т.А.Курманов, Ш.М.Мугалбеков, Ж.Д.Жумагазин, М.М.Советханова
Национальный научный онкологический центр
ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр»
акимата г. Нур-Султан

Аннотация. Радикальная цистэктомия остается «золотым стандартом» лечения мышечно-инвазивного и местно-распространенного рака мочевого пузыря. 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. Мы не нашли публикаций о проведении лапароскопической цистпростатэктомии с созданием илеокондуита в онкологических и урологических клиниках на территории Казахстана отечественными специалистами, что стало темой для данной публикации.

Ключевые слова: Рак мочевого пузыря, цистэктомия

Түйіндеме. ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯМЕН ЖӘНЕ ИЛЕОКОНДУИТПЕН ЖАСАЛАТЫН ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ЦИСТЭКТОМИЯ. Т.А.Курманов, Ш.М.Мугалбеков, Ж.Д.Жумагазин, М.М.Советханова.

Радикалды цистэктомия бұлшық ет - инвазивті және жергілікті дамыған қуық обырын емдеуде алтын стандарт болып табылады. Зерттеудің мақсаты - ашық радикалды цистэктомия әдістемесін лапароскопиялық орындауда барынша дәл, аз инвазивті араласудың артықшылықтарын сақтай отырып және жақсы дәлелденген ашық хирургияның сенімділігін жоғалтпай қайта шығаруға тырысу. Осы басылымның тақырыбына айналған отандық мамандардың Қазақстанның онкологиялық және урологиялық клиникаларында илеоконduit жасау арқылы лапароскопиялық цистпростатэктомия жасауы туралы жарияланымдарды таппадық.

Түйін сөздер: Қуықтың қатерлі ісігі, цистэктомия

Summary. ENDOSCOPIC CYSTECTOMY WITH LYMPHADENECTOMY AND ILEOCONDUITIS CREATION. T.A.Kurmanov, Sh.M.Mugalbekov, Zh.D.ZHumagazin, M.M.Sovetkhanova. Radical cystectomy remains the gold standard in the treatment of muscle-invasive and locally advanced bladder cancer. The aim of the study is to attempt to reproduce the technique of open radical cystectomy as accurately as possible in laparoscopic execution while maintaining the advantages of minimally invasive interventions and without losing the reliability of the well-proven open surgery. We did not find publications on the conduct of laparoscopic

cystprostatectomy with the creation of an ileoconduitis in oncological and urological clinics in Kazakhstan by domestic specialists, which became the topic for this publication.

Keywords: Bladder cancer, cystectomy

ВВЕДЕНИЕ

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

В Национальном научном онкологическом центре, клинике урологии, нефрологии и трансплантации почек сотрудниками данного Центра стали самостоятельно проводится 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 IIst.

Из анамнеза стало известно, что в 2018г по месту жительства был установлен

рак мочевого пузыря T2N0M0 IIst, 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.

Проведена компьютерная томография абдоминального сегмента с контрастированием. Рис. 1

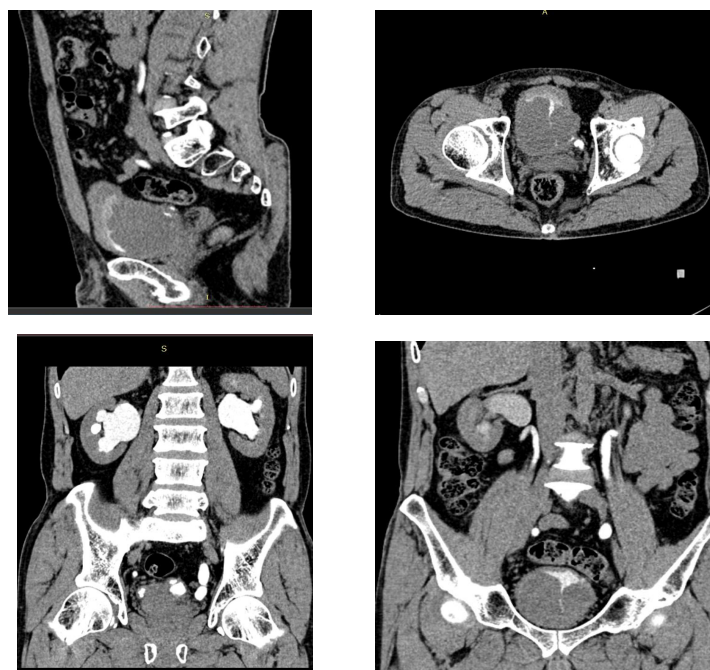


Рис. 1. Компьютерная томография абдоминального сегмента с контрастированием от 01.04.20г.

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, формированием илекондуита по Брикеру.

Дата и время операции: начало: 26.05.2020 09:50, завершение 26.05.2020 16:40.

Д/з после операции: Рак мочевого пузыря T2N0M0 Iст.

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 проходя-

щих 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 двухрядными швами наглухо. Далее произведена 2-х сторонняя лимфодиссекция по ходу наружной, внутренней подвздошных артерий и запирающих 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 пузыря и предстательная железа были извлечены единым блоком в контейнер вместе с фрагментами лимфоидной ткани.

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 двухрядным 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.

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 исследо-

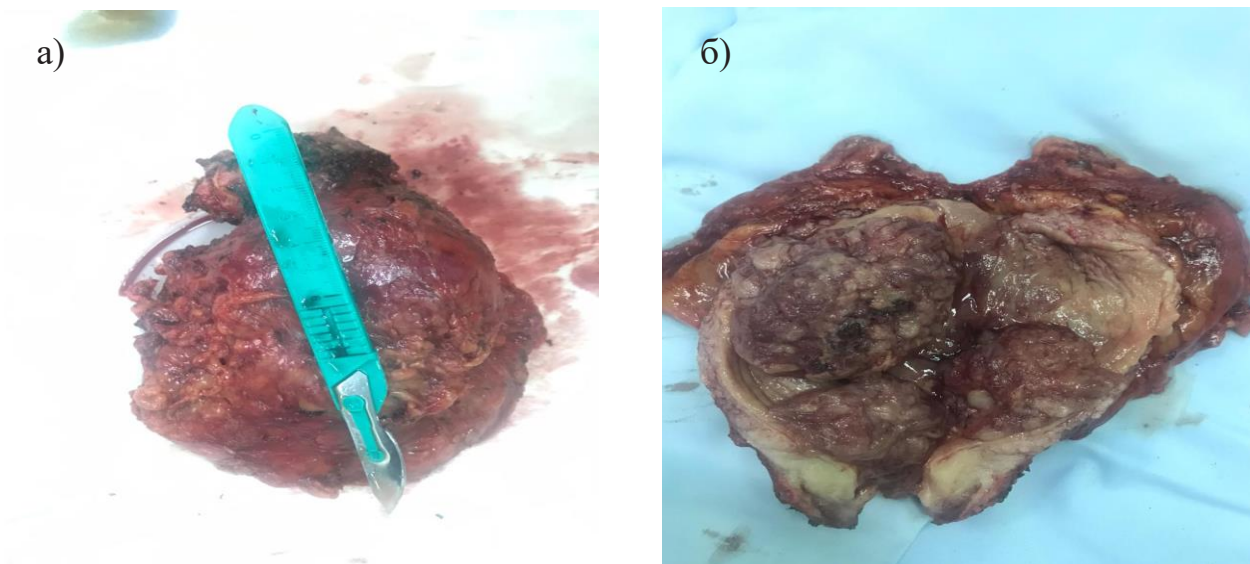


Рис. 2. Макропрепарат удаленного мочевого пузыря: а) мочевой пузырь, б) мочевой пузырь на разрезе

ваниях: 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.

ВЫВОДЫ

Лапароскопическая радикальная цист-простатэктомия 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 возможны во многих клиниках Казахстана оснащенных эндовидеоскопическим оборудованием, при наличии специалистов с опытом проведения открытых операций.

Литература

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

ГОРМОНО-НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ

М.Е.Тулетаев, Ж.Д.Жумагазин, М.М.Советханова
ГКП на ПХВ «Многопрофильный Медицинский Центр»
акимата г. Нур-Султан

Аннотация. В статье раскрываются проблемы лечения гормоно-нечувствительного рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лечение, новые антиандрогены

Түйіндеме. ГОРМОНҒА СЕЗИМТАЛ ЕМЕС ҚУЫҚ БЕЗІ ІСІГІ ЖӘНЕ ОНЫҒ ЕМІ.
М.Е.Тулетаев, Ж.Д.Жумагазин, М.М.Советханова

Қуық асты безінің обыры және оны жүйелі емдеу варианты.

Түйін сөздер: қуық асты безінің обыры, емдеу, жаңа антиандрогендер.

Summary. HORMONE-INSENSITIVE PROSTATE CANCER AND ITS TREATMENT.
M.E.Tuleutayev, ZH.D.ZHumagazin, M.M.Sovetkhanova.

The article reveals the relevance of the problem of treatment of hormone-resistant prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, treatment, new antiandrogens

ВВЕДЕНИЕ

По простоте заболеваемости рак предстательной железы (РПЖ) выходит на первое место среди злокачественных новообразований. У 30% больных на момент обращения имеются отдаленные проявления болезни. Риск заболеть им у 30-40 летних мужчин составляет около 30%, у 60-70-летних – 60%, у 80-летних – 80%. В настоящее время в структуре заболевших ЗНО мужчин РПЖ занимает 2-е место после рака легкого, а его доля составляет 13,5%. Численность больных РПЖ в мире, состоявших на учете 5 лет, достигла 3,7 млн. человек (96,7 на 100 тыс. населения) [1,2]. В 2018г. высокие стандартизированные показатели зарегистрированы в Австралии (86,4 на 100 тыс. мужского населения, мировой стандарт), Северной Европе (85,7), Западной Европе (75,8) и Северной Америке (73,7); данный показатель в мире составлял

29,3 [1,2].

Цель. Улучшить результаты лечения РПЖ. Показатели 5-летней выживаемости больных РПЖ удручающие. Так, этот показатель в 2018г. составил в Казахстане – 25,5%.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лечение РПЖ проводилась эстрогенами (синестрол, микрофоллин, диэтилсильбестрол, хон-ван и др.), но в силу их кардиотоксичности на смену пришла антиандрогенотерапия (ципротерона ацетат, флуцином, калумид, бикалумид).

Орхиэктомия и комбинированная блокада андрогенов стали стандартными методами лечения метастатического РПЖ, но через 1-2 года у таких больных появляется резистентность к проводимой терапии. Это стало причиной низкой 5-летней выживаемости больных РПЖ.

Почему появляется потеря чувствительности к гормональной терапии?

Рак простаты является андрогенозависимой опухолью, но со временем она теряет андрогеночувствительность. Кроме того, 15% больных РПЖ первоначально являются гормоночувствительными. РПЖ – гетерогенное заболевание. Известно, что при отсутствии гормонального воздействия наиболее быстро развиваются гормонезависимые клетки РПЖ, что приводит к постепенному замещению ими других видов опухолевых клеток. Основной причиной развития гормонорефрактерного РПЖ является изменение андрогенной регуляции. Описано два независимых, однако влияющих друг на друга механизма развития гормональной рефрактерности, один из которых зависит, а другой не зависит от андрогенных рецепторов (АР). Независимые от АР механизмы связаны с подавлением апоптоза вследствие дерегуляции онкогенов. Высокие уровни экспрессии bcl-2 часто наблюдаются при прогрессировании РПЖ, а bcl-2 осуществляет регуляцию образования микротубулина, что обуславливает его антиапоптотический эффект. В связи с этим при химиотерапевтическом лечении гормонорефрактерного РПЖ осуществляется подавление образования микротубулина. При гормонорефрактерном РПЖ часто наблюдается мутация гена опухолевой супрессии p53. Сверхэкспрессия bcl-2 и p53 в опухолевой ткани после радикальной простатэктомии (РПЭ) является предиктором агрессивного клинического течения опухолевого процесса. Данные маркеры – предикторы определяются с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

Если понятие, метастазирующий гормоночувствительный РПЖ (мГНЧРПЖ) было известно давно, то в последнее время, появилось понятие, как неметастазирующий кастрационно-резистентный РПЖ (нмКРРПЖ).

Определение кастрационно-резистентного РПЖ согласно рекомендации МЗ РФ

2020г.

> Уровень тестостерона в сыворотке крови $< 50 \text{ нг} / \text{дл}$ или $1,7 \text{ нмоль} / \text{л}$ в сочетании с биохимическим прогрессированием: 3 последовательных повышения уровня простатического сывороточного антигена (ПСА) с разницей в 1 неделю, с увеличением на 50% в двух измерениях от надира (самый низкий уровень), при уровне ПСА $> 2,0 \text{ нг} / \text{мл}$;

> и/или рентгенологическим прогрессированием: появление новых очагов в костной ткани или очаг в мягких тканях согласно критериям RECIST.

Только симптоматическое прогрессирование должно быть поставлено под сомнение и подвергнуто дальнейшему исследованию. Этого недостаточно для диагностики КРРПЖ.

На XV Международном Конгрессе Российского общества онкоурологов в 2020г. прозвучала информация состояние с КРРПЖ в РФ. Так, в 2019г. состоит на учете 258,794 пациента с РПЖ, у 10-20% развивается КРРПЖ в течение 5 лет. 111,288 пациента с РПЖ в РФ наблюдается 5 лет и более. Из них около 22,200 пациентов с РПЖ имеют стадию КРРПЖ. Из них около 3,300 пациентов имеют стадию нмКРРПЖ, а 18,900 имеют стадию мКРРПЖ. Там же были приведены следующие выводы: даже при наличии современного лечения больные мКРРПЖ живут меньше 3 лет; они начинают прогрессировать в течение 12-18 месяцев; они отвечают дольше и лучше при применении современных гормональных препаратов; больные нмКРРПЖ высокого риска (Время ускорения ПСА < 10 месяцев) быстро прогрессируют до мКРРПЖ. Отмечено также, что лечение энзалутамидом больных нмКРРПЖ высокого риска достоверно улучшает: выживаемость без метастазов и общую выживаемость; время до ПСА-прогрессии и резистентности; время до начала химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последние 10-летие улучшилась воз-

возможность лечения больных с КРРПЖ. На фармакологическом рынке появились препараты, как доцетаксел, кабазитаксел и антиандрогены 2-поколения, как абиратерон, энзалутамид, апалутамид, олапариб, позволившие увеличить общую выживаемость (ОВ) больных РПЖ.

Публикации Dariel J. George et al. [3] лечения КРРПЖ антиандрогенами 2-го поколения (энзалутамида или абиратерона) после применения антиандрогенами 1-го поколения (бикалуамид) показали ухудшение результатов. Так, применение абиратерона после бикалуамид медиана ОВ составила 23,4 мес, тогда как лечение абиратероном без бикалуамид - 26,8 мес.

Медиана ОВ при лечении энзалутамидом была 29,4 мес, тогда как после применения энзалутамида после бикалуамид - 22,9 мес.

Для лечения КРРПЖ разделяют на три различные фазы: неметастатический (нКРРПЖ), метастатический 1-я линия, метастатический 2-я линия. При нКРРПЖ предлагается применение энзалутамида, апалутамида, мКРРПЖ 1-я линия: энзалутамид, абиратерон, доцетаксела, мКРРПЖ 2-я линия: энзалутамид (после ХТ), доцетаксел, абиратерон (после ХТ), кабазитаксел (после ХТ), олапариб (после НГП).

На ASCO 2020 было продемонстрировано эффективность лечения нмКРРПЖ антиандрогенами 2-го поколения.

Hussan M. et al. [4] показали, что антиандрогены 2-го поколения энзалутамид, апалутамид, даролутамид увеличили выживаемость больных нмКРРПЖ на 71%, 72%, 59% соответственно.

МЗ РФ в 2020г. издал «Клинические рекомендации по лечению нмКРРПЖ»: при удвоении ПСА >10 месяцев показано продолжение андрогендепривационного лечения (АДТ) и динамическое наблюдение или смена гормонотерапии.

При времени удвоения ПСА <10 месяцев показано назначение: энзалутамид 160 мг раз в день или апалутамид 240 мг раз в

день перорально в комбинации с АДТ до прогрессирования или развития непереносимой токсичности. Уровень убедительности рекомендации А (уровень достоверности доказательства – 1).

Beer T.M. et al., Ryan et al. [5,6] опубликовали данные применения энзалутамида, абиратерона, доцетаксела, как 1-й линии терапии мКРРПЖ. Авторы показали снижение риска смерти мКРРПЖ после применения энзалутамида на 23%, абиратерона на 19%, доцетаксела на 21%.

В 2020г МЗ РФ издал «Клинические рекомендации по выбору терапии пациентов с мКРРПЖ:

- Абиратерон является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с мКРРПЖ» в первой линии (до применения доцетаксела).

- Энзалутамид является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с мКРРПЖ в первой линии (до применения доцетаксела). Энзалутамид одинаково эффективен и хорошо переносится пациентами в возрасте старше 75 лет, а также пациентами с висцеральными метастазами или без них.

- Доцетаксел является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с мКРРПЖ в первой линии, особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективности инициальной АДТ и выраженным болевым синдромом.

De Vono J.S. et al., [7] опубликовали результаты 2-й линии терапии мКРРПЖ. Результаты показали впечатляющие результаты, так общая выживаемость после кабазитаксела увеличилась на 30%, абиратерона на 26%, энзалутамида на 37%, Радий-223 на 30%, олапариба на 31%.

В 2020г МЗ РФ издал Клинические рекомендации по выбору 2-й линии терапии мКРРПЖ (1):

- Абиратерон является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с мКРРПЖ во второй линии при

прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом в подгруппе пациентов с отсутствием висцеральных метастазов и минимально выраженным болевым синдромом.

- Энзалутамид является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с мКРРПЖ во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом, в т.ч. при наличии висцеральных метастазов.

В 2020г МЗ РФ добавил Клинические рекомендации по выбору 2-й линии терапии мКРРПЖ (2):

- Кабазитаксел является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с мКРРПЖ во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии доцетакселом, особенно в подгруппе пациентов с наличием висцеральных метастазов, коротким периодом эффективной терапии доцетакселом и выраженным болевым синдромом

- Радия хлорид (^{223}Ra) (50 кБк/кг, 6 инъекций) является одним из препаратов, рекомендованных для терапии пациентов с мКРРПЖ во второй линии при прогрессировании заболевания после терапии 1-й линией, включая подгруппу пациентов с болевым синдромом, костными поражениями и без висцеральных метастазов.

W.Wil et al. [8] опубликовали данные открытого многоцентрового рандомизированного исследования терапии мКРРПЖ 3-й линией кабазитаксел (25 мг/м² 1/3 недели + преднизолон + ГМ-КСФ по сравнению с НПП (Абиратерон 10000 мг/сут + преднизолон или Энзалутамид (160 мг 1 р/сут). Исследование показало преимущество кабазитаксела по сравнению с НПП.

В 2020г. МЗ РФ издало Клинические рекомендации по выбору 3-й линии терапии мКРРПЖ:

- Выбор дальнейшего лечения после применения доцетаксела и первой линии гормональной терапии (абиратероном или энзалутамидом) при мКРРПЖ остается от-

крытым.

- Приемлемым вариантом являются лечение радием – 223, либо 2-й линии химиотерапии (кабазитаксел).

- В целом, как ожидается, последующие курсы лечения у пациентов сплошной выборки будет иметь меньшее преимущество, чем при более раннем применении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монотерапия АДТ – базовое лечение, для достижения максимального эффекта его нужно усилить другими препаратами. Применение химиопрепаратов или антиандрогенов второго поколения возможно только на фоне кастрационного уровня тестостерона. Применение АДТ или двусторонней орхэктомии обязательно.

Антиандрогены первого поколения нельзя использовать как самостоятельно, так и в комбинации с агонистами ЛГ-РГ.

Интермитирующая АДТ не показана пациентам с мГЧРПЖ.

Химиотерапия – не более 6 курсов препаратами группы таксанов в комбинации с АДТ – стандарт в лечении гормон-нечувствительного РПЖ.

Антиандрогены нового поколения можно назначать при РПЖ вне зависимости от опухолевой нагрузки (не более 3х костных и без висцеральных метастазов – малая нагрузка, тогда как более 3х и с висцеральными – большая).

Таким образом, проявление КРРПЖ после традиционных методов лечения не является приговором для прекращения дальнейшей терапии таких пациентов. Считаем необходимым расширение Клинических Протоколов лечения нмКРРПЖ и мКРРПЖс включением антиандрогенов второго поколения, как абиратерон, энзалутамид, апалутамид и химиопрепарата кабазитаксела в комбинации с АДТ.

Литература

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в Рос-

сии и странах бывшего СССР //Онкоурология.-2019. №2; 15 (2):15-24.

2. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018г.

3. Dariel J.George et al. Cl. The use of first-generation antiandrogens in CRPC worsen treatment outcomes. *Oncol.* 38, 2020 (supp. 6, abstr. 40)

4. Hussan M. et al. N. Engl. J. Second generation antiandrogens improve the survival of patients with nmCRPC. *Med.* 2018.376, 2466-2474

5. Beer TM et al. N. Engl. J. Choice of the

first line of therapy for mCRPC. *Med.* 2014. 371 424-33

6. Ryan et al. Choice of the first line of therapy for mCRPC. *Lancet, Oncol.* 2015. 16 152-160

7. De Bono J.S. et al. choice of the second line of therapy for mCRPC. *Lancet;* 2010 376:1147-54

8. Wil end al. N. Endl. J. Cabazitaxel significantly increases OS and eVDP in third-line mCRPC therapy compared with alternative NBH. *Med.* 2019.Dec 101 (20): 2500-2510.

УДК 616.65-002-006

СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Жумагазин Ж.Д., Тулеутаев М.Е.,
Курманов Т.А., М.М.Советханова
ГКП на ПХВ «Многопрофильный Медицинский Центр»
акимата г. Нур-Султан

Аннотация. В статье раскрывается актуальность проблемы лечения гормоночувствительного рака предстательной железы. Антиандрогены абиратерон, энзулатамид, апалутамид в комбинации с антиандрогенной депривацией увеличивает эффект лечения рака предстательной железы.

Ключевые слова: гормоночувствительный рак предстательной железы, новые антиандрогены.

Түйіндеме. ГОРМОНҒА СЕЗІМТАЛ ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ ЖҮЙЕЛІ ЕМІ. М.Е.Тулеутаев, Ж.Д.Жумагазин, Курманов Т.А., М.М.Советханова. Мақалада гормонға сезімтал қуық асты безі обырының емдеу мәселесінің өзектілігі көрсетілген. Антиандрогендер абиратерон, энзулатамид, апалутамид антиандрогендік айырумен үйлесімде қуық асты безінің обырын емдеудің әсерін күшейтеді.

Түйін сөздер: гормонға сезімтал қуық асты безі обыры, жаңа антиандрогендер.

Summary. SYSTEMIC TREATMENT OF HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER. M.E.Tuleutayev, ZH.D.ZHumagazin, T.A.Kurmanov, M.M.Sovetkhanova. The article reveals the relevance of the problem of treating hormone-sensitive prostate cancer. The article reveals the urgency of the problem of treating hormone-sensitive prostate cancer. Antiandrogens abiraterone, enzulatamide, apalutamide in combination with antiandrogen deprivation increases the effect of prostate cancer treatment.

Keywords: hormone-sensitive prostate cancer, new antiandrogens

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа онкологических заболеваний привел к статистическому изменению причин общей смертности в мире. В 1999г. смертность от злокачественных новообразований (ЗНО) вышла на второе место после инфаркта миокарда, составляя 23,3%. Отмечается нарастание частоты рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин после 60 лет, занимая первое место, среди онкологических заболеваний, например, в США – 29%, в странах Европейского Союза – 12%. Выявляемость РПЖ возрастает и риск заболеть им у 30-40 летних мужчин составляет около 30, у 60-70-летних – 60%, у 80-летних – 80%. В настоящее время в структуре заболевших ЗНО мужчин РПЖ занимает 2-е место после рака легкого, а его доля составляет 13,5%. Численность больных РПЖ в мире, состоявших на учете 5 лет, достигла 3,7 млн человек (96,7 на 100 тыс. населения) [1,2]. В 2018г высокие стандартизированные показатели зарегистрированы в Австралии (86,4 на 100 тыс. мужского населения, мировой стандарт), Северной Европе (85,7), Западной Европе (75,8) и Северной Америке (73,7); данный показатель в мире составлял 29,3 [1,2]. Среди стран бывшего СССР отмечена значительная вариабельность показателей заболеваемости. Так, самые низкие показатели отмечены в Кыргызстане (7,1), Азербайджане (6,9), Узбекистане (4,9) и Таджикистане (1,8); значительно выше в Молдове (18,3), Украине (26,2), Казахстане (20,8) и Армении (16,6), максимальные – в Беларуси (67,4) и России (50,5).

Показатели 5-летней выживаемости больных РПЖ удручающие, так среднероссийский показатель в 2018г составил 54,4%, еще ниже в Казахстане – 25,5%.) [1,2].

Для локальных форм РПЖ I и II стадии стандартный подход лечения – простатэктомия или лучевая терапия, реже криоабластическая, методы, которые в Казахстане в большинстве случаев выполняются. В Республике Казахстан количество больных

РПЖ I - II стадии 17,3 и 41,1% (совокупности - 54,4%) , тогда как III и IV стадии заболевания составляют 25,8 и 15,8 % (совокупности - 41,6%) соответственно. Таким образом, больным 2-й группы изначально требуется системная терапия, а также части пациентам 1-й группы, которым по разным причинам вышеназванные методы лечения локальных форм РПЖ проведение невозможны.

В последние 70 лет традиционно лечение РПЖ разных стадий проводилось эстрогенами (синестрол, микрофоллин, диэтилсильбестрол, хон-ван и др.), но в силу их кардиотоксичности на смену пришла антиандрогенотерапия (ципротерона ацетат, флуцином, калумид, бикалумид). Со временем стало понятно, что в течение 1-2 года в большинстве случаев у пациентов с РПЖ теряется чувствительность к проводимой терапии вышеназванными препаратами обеих групп и для дальнейшего лечения не остается выбора. Это касается и проводимой, как хирургической, так и химической кастрации аналогами ЛГРГ (агонисты ЛГРГ - гозерелин, лейпролид, бусерелин, трипто-релин и антагонисты ЛГРГ – дегареликс). Орхиэктомия и комбинированная блокада андрогенов (МАН) стали стандартными методами лечения метастатического РПЖ, но через 1-2 года и у таких больных появляется резистентность к проводимой терапии. Это стало причиной низкой 5-летней выживаемости больных РПЖ.

Почему появляется потеря чувствительности к гормональной терапии?

Рак простаты является андрогенозависимой опухолью, но со временем эта опухоль андрогеночувствительность теряет. Кроме того, 15% больных РПЖ первоначально являются гормононечувствительными. РПЖ – гетерогенное заболевание. Известно, что при отсутствии гормонального воздействия наиболее быстро развиваются гормоннезависимые клетки РПЖ, что приводит к постепенному замещению ими других видов опухолевых клеток. Основной

причиной развития гормонорефрактерного РПЖ является изменение андрогенной регуляции. Описано два независимых, однако влияющих друг на друга механизма развития гормональной рефрактерности, один из которых зависит, а другой не зависит от андрогенных рецепторов (АР).

Независимые от АР механизмы связаны с подавлением апоптоза вследствие дерегуляции онкогенов. Высокие уровни экспрессии bcl-2 часто наблюдаются при прогрессировании РПЖ, а bcl-2 осуществляет регуляцию образования микротубулина, что обуславливает его антиапоптотический эффект. В связи с этим при химиотерапевтическом лечении гормонорефрактерного РПЖ осуществляется подавление образования микротубулина. При гормонорефрактерном РПЖ часто наблюдается мутация гена опухолевой супрессии p53. Сверхэкспрессия bcl-2 и p53 в опухолевой ткани после радикальной простатэктомии (РПЭ) является предиктором агрессивного клинического течения опухолевого процесса. Данные маркеры – предикторы определяются с помощью иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

Последние пять лет происходит вторая революция в лечении РПЖ, в практику внедряются новые препараты, продлевающие жизнь ранее не курабельных пациентов.

Подходы к лечению РПЖ в первую очередь зависят от стадии заболевания. На первом этапе рост опухолевых клеток можно приостановить с помощью препаратов, блокирующих синтез тестостерона и тем самым вызывающих атрофию клеток. При впервые диагностированном РПЖ или при прогрессировании после локальных методов лечения опухоль, априори, чувствительна к андроген депривационной терапии (АДТ). Период ответа опухоли на стандартную терапию называется гормоно-чувствительным РПЖ (ГЧРПЖ). При дальнейшем развитии РПЖ теряет свою чувствительность к противогормональной терапии, становится резистентным, получив название кастраци-

онно-резистентный РПЖ (КРРПЖ).

РПЖ опухоль с медленным ростом. Несколько десятков лет может пройти с момента формирования локализованной формы до смерти пациента. Естественная история роста опухоли выделяет несколько этапов развития РПЖ:

- локализованный процесс. Опухоль располагается только в предстательной железе;

- местно-распространенный рак. Первичная опухоль выходит за пределы капсулы железы и может поражать регионарные лимфатические узлы, но не распространяются в другие системы и органы;

- метастатический РПЖ. Вовлечение в процесс отдаленных систем и органов, формирование метастазов.

Если 5-летняя выживаемость неметастатического РПЖ достигает 100%, то на этапе развития метастазов этот показатель снижается до 29%.

Терапия ранних форм РПЖ представлена в основном вышесказанными локальным лечением, тогда как распространенного комбинированным. Метастатический РПЖ в основном лечат медикаментозно.

В 2020-2021гг в лечении метастатического гормоно-чувствительного РПЖ (ГЧРПЖ) произошли значительные изменения.

Андроген-депривационная терапия.

Начало эффективного лечения распространенного РПЖ берет в 1941г, когда Ч.Б.Хаггинс обнаружил, что снижение концентрации андрогенов в сыворотке крови за счет использования эстрогенов или орхэктомии приводит к регрессии опухоли предстательной железы, снижая клинические проявления заболевания. В дальнейшем Э. Шалли разработал препараты, которые на уровне гипоталамического ЛГРГ подавляли синтез тестостерона. Вот уже несколько десятилетий андроген-депривационная терапия – основной метод лечения распространенного РПЖ. Подавление тестостерона приводит к атрофии клеток предстательной железы, в том числе опухолевых,

проявляясь в виде снижения уровня ПСА и уменьшения клинических проявлений РПЖ. АДТ, представленная в виде агонистов или антагонистов ЛГ-РГ, - это базовая терапия, сопровождающая лечение мГЧРПЖ в течение всей жизни пациента. Хирургическая кастрация обладает идентичным АДТ действием, но сопряжена с серьезными психологическими травмами.

Максимальная андрогенная блокада (МАБ), комбинация антиандрогенов первого поколения и агонистов ЛГ-РГ утратила свою актуальность – ее применять не рекомендуется. Результаты исследований показали отсутствие преимущества МАБ в отношении общей выживаемости (ОВ) при значимом росте числа сердечно-сосудистых осложнений [11].

Таким образом, антиандрогены первого поколения можно применять вместе с агонистами ЛГ-РГ в первый месяц для подавления «симптома вспышки» с последующей их отменой.

Интермиттирующая андрогенная блокада (ИАБ) – периодическое прерывание АДТ. Суть метода заключается в уменьшении нежелательных явлений и возможности восстановления чувствительности клеток РПЖ к тестостерону для достижения более длительного ответа на АДТ. Однако при анализе группы ИАБ было выявлено на 20% больше смертей, чем в группе пациентов, получавших стандартный режим АДТ. Поэтому ИАБ не рекомендовано для больных мГЧРПЖ [12].

Таким образом, АДТ остается базовой терапией мГЧРПЖ с 1941 года. Вместе с тем, согласно отчету Юго-Западной онкологической группы (SWOG S 8894), только 7% мужчин с мГЧРПЖ, получавших АДТ, прожили 10 лет, что связано с развитием кастрационной резистентности в среднем в течение одного года.

Современные методы лечения мГЧРПЖ.

Лечение мГЧРПЖ формируется исходя из прогноза заболевания. По данным

Э.Франчини и его коллег из Института онкологии Дана-Фарбер (США), ожидаемая продолжительность жизни при малой метастатической нагрузке – менее четырех метастазов в кости, нет висцеральных метастазов – составляет 8 лет, в то время как большее опухолевое поражение (большая нагрузка) сокращают этот показатель до 3 лет. Активность первичного метастатического процесса различается. По данным К.Физази и его коллег из Института онкологии Густава Русси Вильжюир (Франция), наиболее тяжелая группа – пациенты из группы высокого риска: более трех костных метастазов, висцеральные метастазы или дифференцировка опухоли 8 и более по шкале Глисона [3]. Новые возможности в панели лекарственных средств по лечению мГЧРПЖ позволили специалистам вариации в выборе эффективной тактики ведения пациентов с этой формой РПЖ. Авторы рекомендуют выбирать лечение мГЧРПЖ с учетом опухолевой нагрузки.

На 2021 год в рекомендациях Европейской ассоциации урологов представлены следующие препараты для лечения мГЧРПЖ: доцетаксел, апалутамид, абиратерон, энзалутамид. Три из них – антиандрогены нового поколения или таргентные антиандрогены. Доцетаксел – химиопрепарат из группы таксанов.

Согласно представленным в рекомендациях данным, пациентам с большой опухолевой нагрузкой должна быть назначена химиотерапия (ХТ) до 6 циклов в комбинации с АДТ, как в процессе ХТ, так и после нее. Использование новых антиандрогенов разрешено для всех групп больных мГЧРПЖ.

Революционным в лечении этой группы пациентов стали исследования STAMPEDE, GETUG-15 и CHAARTED, стартовавшие еще 2004 году. В них приняли участие больше 3 тыс. человек. В ходе исследований сравнивали эффективность комбинации ХТ и АДТ со стандартным в то время лечением АДТ [4,9]. У больных в группе комби-

нированного лечения кастрационная резистентность наступала через 19,4 месяца, в сравнении с 11,7 месяца, достигнутых в контрольной группе. Показатель общей выживаемости составил 57,6 месяцев против 44 месяцев в группе контроля, разница более года – 13,6 месяца.

Антиандрогены нового поколения (АНП) в лечении мГЧРПЖ показали наряду с эффективностью низкую токсичность. Механизм действия препаратов АНП заключается в выключении всех локусов, где располагаются андрогенные рецепторы, в том числе в ядре опухолевой клетки [5,10].

Абиратерон (АБИ) – относится к группе антиандрогенов нового поколения для лечения РПЖ. В исследовании STAMPEД оценили эффективность комбинации АБИ и АДТ в лечении мГЧРПЖ у 1917 пациентов и LATITUDE с участием 1200 пациентов. Исследования показали, что время без прогрессирования (ВБП) после комбинации было практически в 3 раза дольше, а показатель ОВ достиг статистически значимых различий в 17% в сравнении с группой контроля с только АДТ. Медиана 3-х летней выживаемости достигнута не была, а в группе контроля ОВ составила 24,7 месяца [6,13].

Энзалутамид (ЭНЗА) стал вторым в панели препаратов для лечения мГЧРПЖ. В исследовании ARCHES комбинация ЭНЗА и АДТ была значимо эффективнее АДТ на 61% [17]. ЭНЗА был эффективнее АДТ и отношение ВПБ по ПСА, времени до развития костных осложнений и времени до назначения последующей терапии. ВБП в группе больных с мГЧРПЖ, получавших комбинацию, была выше и не достигла медианы в течение 3-х лет, в то время как аналогичный показатель контрольной группы составил 13 месяцев.

Эффективность ЭНЗА подтвердили и в исследовании ENZAMET. По результатам этой работы выявили снижение риска прогрессирования или смерти на 61% в группе ЭНЗА, чем в контрольной группе, где пациенты получали МАБ [7,10].

Апалаутамид (АПА) в исследовании III фазы TITAN из 1000 пациентов мГЧРПЖ, время до наступления радиологической прогрессии в группе комбинации АПА и АДТ было дольше на 20%, чем в группе АДТ. Результаты исследования показали, что снижение смерти на 33%, чем в группе пациентов АДТ. После двух лет исследования показатель ОВ был выше в группе АПА, достигнув показателя в 82,4%, на 8% больше, чем в контрольной группе [8].

В Казахстане необходимо расширение Клинических Протоколов лечения мГЧРПЖ с включением антиандрогенов второго поколения, как абиратерон, энзалутамид, апалутамид и химиопрепарата кабазитаксе-ла в комбинации с АДТ.

При гормоночувствительном РПЖ лечение антиандрогенами первого поколения, такими как ципротерона ацетат, флуцином, бикалумид, надо проявлять осторожность, так как после их применения уменьшается терапевтическая эффективность антиандрогенов 2-го поколения.

Литература

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР //Онкоурология.-2019. №2.
2. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2018г.
3. Dariel J., M. George et al. *Cl. Oncol.* 38, 2020
4. Hussan M. et al. *N. Engl. J. Med.* 2018
5. Beer T.M. et al. *N. Engl. J. Med.* 2014
6. Ryan P. et al. *Lancet, Oncol.* 2015
7. De Bono J.S. et al. *N. Engl. Med. J. Vel.* 2020
8. W. Wil end al. *N. Endl. J. Med.* 2019
9. McNamara M, Sweeney C, Antonarakis ES., et al. *Nhe evolving landscape of metastatic hormone – sensitive prostate cancer a critical reiew of the evidence for adding docetaxel of abiraterone to androgen deprivation. Prostate Cancer Prostatic Dis*21 306-318 9218).

10. Chen Y., Clegg NJ, Scher HI. *Anti-androgens and androgen-depleting therapies in prostate cancer: new agents for an established target.* *Lancet Oncol* 2009.

11. Mottet N., van den Bergh RCN, Briers E, et al. *Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials.* *Lancet* 2011

12. Maha Hussain MD, Catherine M., Tangen et al. *Intermittent versus Continuous*

Androgen Deprivation in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013

13. Fizazi K, et al. *Abiraterone plus Prednisone in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer.* *N Engl J Med.* 2017.

14. Francini E., Gray KR., Xie W, et al. *Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer.* *Prostate.* 2018.

УДК 616–006.04

РОЛЬ НУТРИТИВНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р. К. Кумисбекова¹, Н.А. Шаназаров², Б.Р. Бимбетов², Б.Т. Жусупова¹, Б.А. Мусабеков¹, Б. Б. Тайлаков¹, Е.М. Каримбаева¹.
ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан, Республика Казахстан.¹
РГП «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан». г. Нур-Султан.²

Аннотация. В данной статье представлены данные о применении кобыльего молока при химиотерапии рака молочной железы, в качестве нутритивного лечебного питания. Химиотерапия рака молочной железы сопровождается тошнотой, рвотой, развитием нежелательных явлений в виде лейкопении, анемии и снижением качества жизни. Использование кобыльего молока, обладающего лечебным и диетическим потенциалом вместе с противоопухолевой цитостатической терапией, снизит частоту нежелательных явлений и улучшит качество жизни пациентов.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, качество жизни, кобылье молоко.

Түйіндеме. СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ ХИМИОТЕРАПИЯСЫНДА НУТРИТИВТІ ТАМАҚТАНУДЫҢ МАҢЫЗЫ.

Р.Қ. Күмісбекова, Н.А. Шаназаров, Б.Р. Бимбетов, Б. Т. Жүсіпова, Б.Ә. Мұсабеков, Б. Б. Тайлақов, Е. М. Кәрімбаева. Бұл мақалада сүт безі қатерлі ісігінің химиотерапиясында бие сүтін тағамдық қолдау ретінде пайдалану туралы деректер берілген. Сүт безі қатерлі ісігінің химиотерапиясы жүрек айнуы, құсу, лейкопения, анемия түріндегі жағымсыз құбылыстардың дамуы және өмір сүру сапасының төмендеуімен бірге жүреді. Емдік және диеталық әлеуеті бар бие сүтін ісікке қарсы цитостатикалық терапия мен бірге пайдалану жағымсыз құбылыстардың жиілігін төмендетіп, науқастардың өмір сүру сапасын жақсартады.

Түйін сөздер: сүт безі обыры, химиотерапия, өмір сапасы, бие сүті.

Summary. ROLE OF NUTRITIVE NUTRITION IN BREAST CANCER CHEMOTHERAPY. R. K. Kumisbekova, N. A. Shanazarov, B. R. Bimbetov, B. T. Zhusupova, B. A. Musabekov, B. B. Taylakov, E. M. Karimbaeva. This article presents data on the use of mare's milk in breast cancer

chemotherapy as a nutritional support. Chemotherapy for breast cancer is accompanied by side effects such as nausea, vomiting and a deterioration in blood count, for instance, the development of leucopenia, anemia and also characterized by a decrease in the quality of life. Using mare's milk together with anticancer chemotherapy can reduce the frequency of side effects and improve patient's the quality of life because it has therapeutic and dietary potential.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, quality of life, mare's milk.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) у женщин в структуре заболеваемости со злокачественным новообразованием (ЗНО) обоих полов в Республике Казахстан за 2018 г. занимает 1-е место. В структуре смертности от ЗНО в РК 2018г стоит на 3-м месте [1].

Целями лечения в онкологии в зависимости от стадии являются излечение, контроль и устранение симптомов заболевания [2].

Для улучшения результатов общей выживаемости и безрецидивной выживаемости усовершенствуются методы хирургического подхода, расширяется спектр противоопухолевых препаратов в лечении РМЖ [3]. Цитостатическая терапия при РМЖ вызывает тошноту, рвоту, мукозиты и энтериты. В частности, эметогенный синдром приводит к потере аппетита, ухудшению общего состояния, включая эмоциональное, социальное и физическое. Лейкопения, развивающаяся во время химиотерапии, приводит к ослаблению защитных сил организма и опасна развитием инфекционных осложнений. Фебрильная нейтропения, как осложнение противоопухолевой терапии может привести к летальности до 11% пациентов [4].

Улучшение качества жизни (КЖ) один из важных аспектов в онкологической помощи. В большинстве случаев терапия злокачественных опухолей относится к агрессивным методам лечения и снижает качество жизни онкобольных. Качество жизни— интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанная на его субъективном восприятии [5].

Один из инструментов анализа КЖ – это анкетирование пациентов. Опросники EORTC QLQ - C30, Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) разработаны для онкологических пациентов. В этом опроснике оцениваются: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование (насколько физические проблемы ограничивают жизнедеятельность), боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование (психическое здоровье, сексуальное функционирование, общее качество жизни, степень проявления различных симптомов заболеваний (усталость, слабость и др.) [6].

Улучшить качество жизни возможно применением нутритивной поддержки. Нутритивная поддержка (НП) –это приём дополнительного лечебного питания. При этом важно понимать, что одним питанием невозможно вылечить рак [7], его нужно использовать наряду со стандартными методами лечения злокачественных новообразований. Согласно опубликованным сведениям НП снижает частоту инфекционных осложнений, улучшает переносимость терапии и повышает КЖ [8].

В качестве НП использование в рационе кобыльего молока(саумала), приведёт к укреплению защитных сил организма и быстрому восстановлению после лечения, благодаря своему многокомпонентному составу. Саумал используется в питании детей, больных и людей пожилого возраста [9].

Кобылье молоко – уникальный продукт питания, сходный по химическому составу с грудным женским молоком. В составе молока: белок, углеводы, полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, минеральные вещества. Полиненасыщенные жирные кислоты кобыльего молока обладают бактерицидными свойствами [9].

Основными сывороточными белками в лошадином молоке является бета-лактоглобулин, а-лактальбумин, иммуноглобулины, альбумин, лактоферрин и лизоцим. Все эти белки, за исключением бета-лактоглобулина, присутствуют в женском грудном молоке. Лактоферрин и лизоцим кобыльего молока являются одними из основных компонентов, обладающие противовирусным, антибактериальными, антиканцерогенными, иммуномодулирующими свойствами [10,11.].

Известно, что витамины и минеральные вещества необходимы для жизнедеятельности организма. Кобылье молоко — это натуральный источник витаминов и микроэлементов, так как оно содержит в себе витамины А, С, Е, В, D. Кобальта в кобыльем молоке (по В.Лихачеву) содержится в 1,5, а меди – в 3,2 раза больше, чем в коровьем молоке. Помимо них в кобыльем молоке содержатся марганец, кремний, алюминий, титан, серебро, цинк, олово, йод, железо, никель и др. Микроэлементы влияют на процессы кроветворения, окисления-восстановления, проницаемость сосудов и тканей, а также принимают участие в синтезе и функционировании ферментов, витаминов, гормонов. [12]. Лактоза кобыльего молока («молочных сахар») стимулирует рост бифидобактерий в кишечнике, а также благоприятствует всасыванию кальция, фосфора, магния, бария, марганца [13].

Материалы и методы. На базе ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан проводится исследование в двух группах пациенток. В группы включены пациентки с диагнозом рак молочной железы II–III стадией забо-

левания, подлежащих неоадьювантной химиотерапии, согласно последней версии клинического протокола диагностики и лечения МЗ РК. Курсы химиотерапии назначаются после осмотра мультидисциплинарной группы, применяется схема «АС»: Доксорубин 60 мг/кв. м внутривенно капельно каждый 21 день, Циклофосфан 600 мг/кв. м внутривенно капельно каждый 21 день. Исследуемая группа (ИГ) — это пациентки в период 4-х курсов неоадьювантной химиотерапии, принимают сублимированное кобылье молоко в соответствующей дозировке. Для сравнительного анализа контрольная группа (КГ) проходит лечение без приёма сублимированного кобыльего молока. Общее количество участниц 60, по 30 женщин в каждой группе. В обеих группах при поступлении в стационар заполняются опросники качества жизни, оцениваются показатели общего анализа крови и биохимические показатели. Целью исследования является изучение кобыльего молока (саумала) в качестве нутритивного питания и его влияние на улучшение переносимости курсов химиотерапии, повышение качества жизни.

Результаты и обсуждение

Промежуточный анализ обеих групп, показал в группе женщин, принимающих сублимированное кобылье молоко выше уровень гемоглобина после 4 курса неоадьювантной химиотерапии в сравнении с контрольной группой. Оценка опросников качества жизни показала снижение общего состояния здоровья после 1 курса неоадьювантной химиотерапии и сниженный эмоциональный фон в исследуемой группе. Но после 4-х курсов химиотерапии между группами не было выявлено значимых различий. Результаты ещё не являются показательными, так как статистический анализ проведён у 25% участников исследования и считается статистически недостоверным. Исследование продолжается, окончательные выводы будут сделаны после 100% набора групп.

Таблица 1. Сравнительный анализ лабораторных показателей больных раком молочной железы исследуемой группы.

Показатели исследуемой группы (ИГ)	Периоды				p
	1	2	3	4	
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Вес	80,4±16,8	77,4±17,5	80,4±16,8	80±16,0	0,039
Лейкоциты	5,3±2,5	4,6±1,4	5,3±2,5	4,8±1,2	0,050
Гемоглобин	133,2±17,3	131,8±11,8	133,5±17,3	126,1±12,8	0,324
Креатинин	72,2±12,5	68,3±13,9	72,2±12,5	69,8±13,5	0,050
Мочевина	4,3±1,3	4,5±1,1	4,3±1,3	4,3±0,6	0,075
Алт	35,4±19,0	25,5±11,6	35,4±19,0	31,4±14,0	0,028
Аст	22,9±9,1	20,2±11,4	22,9±9,1	27,6±13,3	0,045
Общий Белок	71,5±3,4	72,1±6,8	71,5±3,4	64,8±22,2	0,093
Глюкоза	5,4±0,9	5,8±2,01	5,4±0,9	5,6±0,9	0,735
p<0.05					

Таблица 2. Сравнительный анализ лабораторных показателей больных раком молочной железы контрольной группы.

Показатели контрольной группы (КГ)	Периоды				p
	1	2	3	4	
	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	Mean±SD	
Вес	78,6±9,1	78,8±9,2	79,1±9,4	80,1±10,3	0,066
Лейкоциты	7,1±10,1	7,2±4,2	6,7±2,7	7,0±2,9	0,575
Гемоглобин	120,1±13,4	121,1±11,1	115,8±15,4	116,6±15,4	0,068
Креатинин	67,3±1,5	65,05±16,3	71,7±16,2	71,3±13,6	0,262
Мочевина	4,9±6,3	4,5±5,4	4,9±1,4	4,2±1,1	0,484
Алт	15,6±5,4	18,2±1,2	20,7±12,5	37,3±47,7	0,123
Аст	17,8±5,0	18,2±6,0	19,1±9,2	32,7±43,8	0,779
Общий Белок	74,3±0,3	73,6±5,6	71,6±3,6	72,0±2,9	0,123
Глюкоза	4,9±0,3	5,06±0,3	5,0±0,8	5,1±0,8	0,285

Таблица 3. Сравнительная оценка качества жизни больных раком молочной железы по данным опросника EORTC-QLQ-C30 после 1 неoadъювантного курса химиотерапии.

Шкалы	Среднее значение в группе «ИГ»	Среднее значение в группе «КГ»	Эмпирическое Значение критерия	Уровень значимости
Общий статус здоровья	50.875	76.875	9.0	0.014*
Физическое функционирование	73.125	79.000	21.0	0.245
Ролевое функционирование	77.375	68.500	40.0	0.389
Эмоциональное функционирование	86.250	68.500	50.0	0.054
Когнитивное функционирование	89.500	76.875	40.0	0.373

Социальное функционирование	87.375	64.125	55.5	0.011*
Усталость	43.375	45.375	28.0	0.66
Тошнота и рвота	31.125	22.625	35.5	0.703
Боль	26.750	22.750	34.5	0.784
Диспноэ	12.375	20.625	29.0	0.714
Иинсомния	41.375	41.375	32.0	1
Снижениеаппетита	41.250	33.125	40.0	0.351
Констипация	45.625	20.625	42.5	0.244
Диарея	8.250	8.250	32.0	1
Финансовые трудности	16.500	29.000	26.5	0.52

Существуют значимые различия по шкале «Общий статус здоровья» между «ИГ» и «КГ» ($U=9, p < 0,05$). Среднее значение в группе «ИГ» ($X=50.875$) меньше среднего значения группы «КГ» ($X=76.875$).

Таблица 4. Сравнительная оценка качества жизни больных раком молочной железы по данным опросника EORTC-QLQ-C30 после 4-х неoadьювантных курсов химиотерапии.

Шкалы	Среднее значение в группе «ИГ»	Среднее значение в группе «КГ»	Эмпирическое значение критерия	Уровень значимости
Общийстатус здоровья	60.125	76.875	45.0	0.166
Физическое функционирование	74.750	69.875	26.5	0.546
ролевое Рункционирование	68.375	81.000	42.0	0.279
Эмоциональное функционирование	67.375	87,250	49.0	0.07
Когнитивное функционирование	74.750	79.000	32.5	0.956
Социальное функционирование	60.125	72,750	38.0	0.519
Усталость	53.625	37,125	15.5	0.079
Тошнота, рвота	18.625	24.750	35.0	0.732
Боль	22.625	22.625	31.0	0.913
Диспноэ	29.000	20.625	28.0	0.646
Инсомния	45.550	28.875	22.5	0.29
Снижениеаппетита	24.875	24.750	33.0	0.909
Констипация	24.750	33.125	35.0	0.733
Диарея	8.250	12.375	36.0	0.602
Финансовые трудности	29.000	20.625	26.5	0.53

Между «ИГ» и «КГ» не было выявлено значимых различий по исследуемым шкалам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом применение в химиотерапии кобылье молоко (саумала) в качестве нутритивного питания объясняется его противовоспалительными, антиканцеро-

генными и иммуномодулирующими свойствами. Кобылье молоко может способствовать быстрому восстановлению организма во время агрессивного противоопухолевого лечения, благодаря уникальному составу натурального продукта.

Литература

1. Показатели Онкологической службы Республики Казахстан за 2018г. Алматы, 2019г.
2. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М., Гладков О.А., Карасева В.В., Сакаева Д.Д., Страдаева И.Ю., Фадеева Н.В. DOI:10.18027/222450572020103s2-01
3. Мусаева Н.Э., Дыхно Ю.А., Слонимская Е. М. Качество жизни больных при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2005. №2 (14). С-55.
4. Сакаева Д. Д., Курмуков И.А., Орлова Р. В, Шабаева М. М. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).39// DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-39
5. Евсина О.В, Качество жизни в медицине – важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2013г. С.119-129.
6. Дьяченко В. Г., О А.С, Коваленко В. Л. Перспективы изучения качества жизни больных раком молочной железы (обзор литературы) // Дальневосточный медицинский журнал. 2013г. С.134–138.
7. João Vasco Barreira The Role of Nutrition in Cancer Patients. // NutrCancer. 2020 Oct 28; 1-2. DOI 10.1080/01635581.2020.1839519.
8. Гамеева Е. В., Хороненко В. Э., Шеметова М. М. Нутритивная недостаточность и терапия онкологических пациентов. Современный взгляд на проблему. // Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(2) С. 116–124. DOI 10.21294/1814-4861-2020-19-2-116-124
9. Mazhitova A., Kulmyrzaev A. Физиологически функциональные компоненты кобыльего молока // MANAS. Journal of Engineering. 2015. Vol. 3. - Issue 2. - P.1-8.
10. Equine milk proteins: Chemistry, structure and nutritional significance// DOI:10.1016/J.IDAIRYJ.2010.02.007.
11. F. Sarsekova, A. A. Saparbekova and L. A. Mamaeva, “Biochemical and microbiological bases of koumiss production with the introduction of highly active ferment,” // Issledovaniya, Resultaty, vol. 3, pp. 68-74, 2013
12. Л.Т.Гильмутдинова, Р.Р.Кудаярова, Н.Х. Янтурина. Уникальный состав кобыльего молока-основа лечебных свойств кумыса. Вестник Башкирского государственного аграрного университета №3(19)2011
13. Канарейкина С.Г, Канарейкин В.И, Давыдова А. А. Кобылье молоко С282/ Инновационные технологии и технические средства для АПК: материалы международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Россия, Воронеж, 26–27 ноября). – Ч V. – Воронеж: ФГБОУ ВО Воронежский ГАУ, 2015. – 334 с.
3. Исмаилова Г, Абдрахманова Ж, Кумисбекова Р. К. «Ранний рак легкого-низкодозная КТ» // Астана медициналык журналы №1, 2014г, 42 стр.
4. Исмаилова Г, Жусупова Б. Т., Кумисбекова Р. К. Есмагамбетов Ж.А, Шаймарданова Г. М. «Рак молочной железы, современные подходы диагностики и лечения» Научно-практический журнал АО «ННМЦ» №4(34)2014г, стр 10.
5. Жусупова Б. Т., Шаназаров Н.А, Бейсеуова Ж. А., Ковальчук Д. А., Кумисбекова Р. К., Ушаков С. А. Химиотаргетная терапия метастатического рака желудка: клинический опыт лечения // Вестник Медицинского центра Управления делами президента Республики Казахстан. №4(57) 2014г С. 136–140.

УДК:616-006.66-076

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРИЦЕЛЬНОЙ ТРЕПАН-БИОПСИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Е.Тулештаев¹, Б.Б.Тайлаков^{1,2}, М.М.Канафина¹, С.А.Валиева²,
Б.К.Мустафина¹, А.Д.Кусаинов¹, М.М.Советханова¹

¹ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г.Нур-Султан,

²ТОО «Международный научно-образовательный центр инновационной медицины», Казахстан, г.Нур-Султан.

Аннотация. На основе анализа пятилетней практики определена роль трепан-биопсии в диагностике опухолей молочной железы. В 674 случаях (59.0%) из 1142(100%) в биоптатах удалось, на основе гистологического исследования, установить различные варианты злокачественных новообразований (ЗНО). Наиболее часто выявлялись эпителиальные опухоли – 668(99.1%) по сравнению с неэпителиальными новообразованиями – 6(1.9%). Среди эпителиальных ЗНО преобладали инфильтрирующие протоковые и дольковые карциномы различной степени дифференцировки (G0-G3), составляя 95,7%(n=645). Наименее редко встречались муцинозный рак – 20(2.9%), а медулярные и папиллярные формы не превышали 0.2 и 0.1 %, соответственно.

Заслуживает внимание обнаружения мезенхимального (полиморфноклеточная саркома - 1) и лимфопролиферативных (неходжкинская лимфома – 3) форм злокачественных опухолей, а также метастаза аденокарциномы (2) в трепан-биоптатах. Подобные морфологические находки позволяет исходно индивидуализировать план дообследования и лечения этой категории пациенток.

Ключевые слова: рак молочной железы, трепан-биопсия, гистологические виды.

Түйіндеме. СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕГІ ТРЕПАН-БИОПСИЯНЫҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ МӘНІ. М.Е.Тулештаев, Б.Б.Тайлаков, М.М.Канафина, С.А.Валиева, Б.К.Мустафина, А.Д.Кусаинов, М.М.Советханова. Бес жылдық тәжірибені талдау негізінде сүт безінің қатерлі ісіктерін диагностикалаудағы трепан биопсиясының рөлі анықталды. 674 жағдайда (59.0%) 1142-ден (100%) биоптаттарда гистологиялық зерттеу негізінде сүт безінің қатерлі ісіктердің (КІ) түрлі нұсқаларын анықтау мүмкін болды. Эпителий емес ісіктермен салыстырғанда эпителий ісіктері жиі – 668 (99.1%) - дан - 6(1.9%)- дейін анықталды. Эпителий қатерлі ісіктер арасында әр түрлі дифференциация дәрежесіндегі (G1-G3) инфильтрациялық түтік және лобулярлы карциномалар басым болды, 95,7% құрайды(n=645). Ең аз сирек кездесетін мукинозды қатерлі ісік - 20(2.9%), ал сәйкесінше медулярлы және папиллярлы формалар 0.2% -дан және 0.1% - дан асқан жоқ.

Қатерлі ісіктердің мезенхималық (полиморфты жасушалық саркома - 1) және лимфо-пролиферативті (ходжкиндік емес лимфома – 3) түрлерін, сондай-ақ трепан биоптаттарында аденокарцинома метастазын (2) анықтауға назар аударған дұрыс. Осындай морфологиялық тұжырымдардың нәтижесінде, пациенттердің осы санатын алдын-ала тексеру және емдеу жоспарын бастапқы түрде жекелендіруге мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: сүт безі обыры, трепан-биопсия, гистологиялық түрлері.

Summary. DIAGNOSTIC VALUE OF AIMED TREPAN-BIOPSY IN BREAST CANCER.

M.E.Tuleutayev, B.B.Tailakov, M.M.Kanafina, C.A.Baliyeva, B.K.Mustafina, A.D.Kusainov, M.M.Sovetkhanova. The role of trephine biopsy in the diagnosis of high-quality breast neoplasms has been determined due to the analysis of five-year practice. Establishing of various variants of malignant neoplasms (MNO) of the mammary gland was possible owing to histological examination in 674 cases (59.0%) out of 1142 (100%) in biopsies. Epithelial tumors were most often detected - 668 (99.1%), compared with non-epithelial neoplasms - 6 (1.9%). Among epithelial malignant neoplasms, infiltrating ductal and lobular carcinomas of varying degrees of differentiation (G1-G3) prevailed, accounting for 95.7% (n = 645). Mucinous cancer was the least rare - 20 (2.9%), and medullary and papillary forms was not be higher than 0.2 and 0.1%, respectively. The detection of mesenchymal (morphological cell sarcoma - 1) and lymphoproliferative (non-Hodgkin's lymphoma - 3) forms of quality tumors, also metastasis-adenocarcinoma (2) in trephine biopsies deserves attention. Since similar morphological findings allow to initially individualize the plan for further survey of this category of patients.

Keywords: breast cancer, trephine biopsy, histological types

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы остается глобальной проблемой современной онкологии из-за высокой заболеваемости и смертности, отсутствия четко сформулированных патогенетических подходов лечения. Американская коллегия радиологов рекомендуют комплексную оценку данных результатов лучевых методов исследования молочных желез (маммографии, УЗИ, КТ, МРТ) при формировании заключений, что позволяет улучшить интерпретацию выявляемой патологии [1,2,3,4]. Тем не менее основополагающим, в клинической практике, вопросом остается морфологическая верификация диагноза РМЖ перед началом специфического лечения. Проведение трепан-биопсии и получение ткани опухоли для морфологического исследования относится к более безопасным и информативным методам диагностики, чем взятие аспирата тонкой иглой (ТАБ). В настоящее время предоперационная трепан-биопсия под контролем УЗИ, МРТ и стереотаксическая биопсия получают широкое распространение из-за высокой чувствительности (до 60-95%) [4,5,6,7,8]. Гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования трепан-биоптатов позволят более глубоко изучить биологическую природу рака каж-

дого индивидуума и выбрать патогенетически обоснованные методы противоопухолевой терапии.

Цель исследования

Оценить роль прицельной трепан-биопсии в диагностике злокачественных образований молочной железы на основе гистологического исследования полученных биоптатов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В амбулаторном отделении онкологического блока ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г.Нур-Султан внедрена и успешно проводится технология трепан-биопсии образований и патологически измененных участков молочных желез. Всем больным перед инвазивной процедурой проводились УЗИ и цифровая маммография, при необходимости КТ и с учетом комплексной оценки полученных данных исследований определялись категории пациентов, подлежащих трепан-биопсии.

Нами проведен анализ амбулаторных карт 1142 женщин с заболеваниями молочной железы, которым была проведена трепан-биопсия за период с 2016 по 2020 гг. УЗИ исследование было проведено на аппаратах экспертного класса с примени-

ем линейного формата в режиме реального времени.

Морфологическую верификацию диагнозов осуществляли гистологическим исследованием биоптатов, полученных при выполнении прицельной трепан-биопсии патологического очага методом “freehand” с использованием системы “пистолет-игла” (BARD-Magnum, 16 G).

Перед выполнением прицельной трепан-биопсии с использованием системы “пистолет-игла” проводили оценку кровотока в зоне предстоящей биопсии для выбора наиболее безопасного акустического окна и уменьшения риска развития кровотечения, как в зоне интереса, так и вдоль биопсийного канала. В случаях локализации патологического очага вблизи передней грудной стенки для исключения повреждения межреберной артерии, плевры и развития пневмоторакса траекторию движения биопсийной иглы рассчитывали с учетом вылета ее кончика при выстреле пистолета на 22 мм.

Все процедуры проводились в амбулаторных условиях. При соблюдении правил асептики и антисептики наводится линейный датчик УЗИ аппарата на образование в молочной железе. После локальной анестезии 0,25% раствором новокаина под контролем УЗИ при достижении опухоли производили забор в среднем 4-х (от 2 до 7) столбиков ткани и направляли на гистологическое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За последний пятилетний период (2016-2020 гг.) произведено 1142 трепан-биопсий образований молочной железы. Как видно из рис.1. количество данной процедуры колебалось от 207(18.1%) до 256(22.4%), в среднем 228.4±8.4 в год.

В 674 случаях(59.0%) из 1142(100%) в биоптатах удалось, на основе гистологического исследования, установить различные варианты злокачественных новообразований молочной железы. Процент выявляемости ЗНО варьировался от 50.0% до 69.6%, в среднем 59.4±3.9 в год (таблица 1).

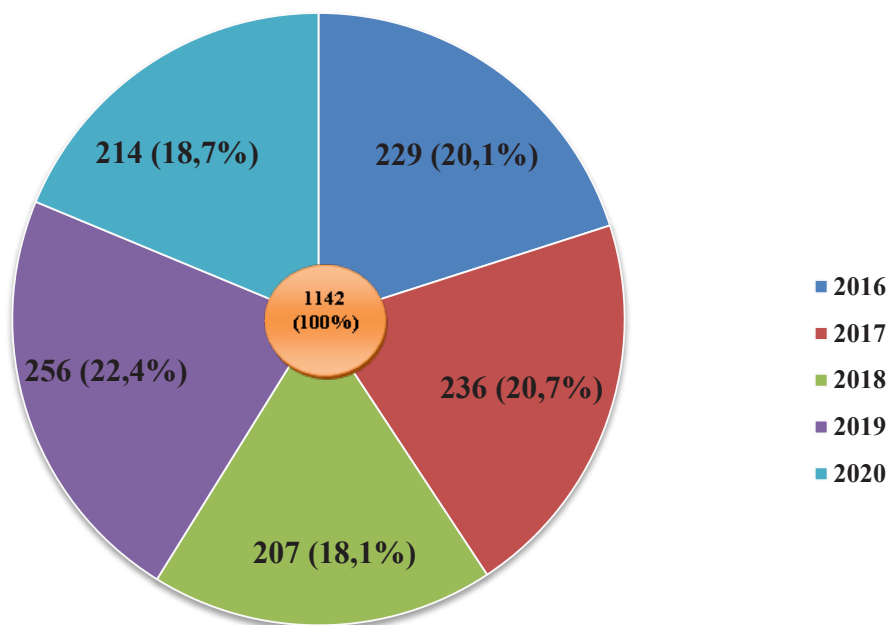


Рис.1 Динамика трепан-биопсий образований молочной железы за 2016-2020гг.

Таблица 1 – Процент выявляемости злокачественных новообразований молочной железы

Год	Количество трепан-биопсий	Количество выявленных ЗНО
2016	229	133 (58,1%)
2017	236	138 (58,5%)
2018	207	126 (60,9%)
2019	256	128 (50,0%)
2020	214	149 (69,6%)
Всего	1142(100%)	674 (59,0%)

Как известно злокачественные опухоли молочной железы имеют гетерогенную структуры, в зависимости от тканевого источника, о чем свидетельствуют полученные нами данные. В таблице 2 показано, что наиболее часто выявлялись эпителиальные опухоли – 668(99.1%) по сравнению с неэпителиальными новообразованиями – 6(1.9%). Среди эпителиальных ЗНО преобладали инфильтрирующие протоковые и дольковые карциномы различной степени дифференцировки (G0-G3), составляя 95,7%(n=645). Наименее редко встречались

муцинозный рак – 20(2.9%), а медуллярные и папиллярные формы не превышали 0.2 и 0.1 %, соответственно (рис. 2).

Заслуживает внимание обнаружения мезенхимального (полиморфноклеточная саркома - 1) и лимфопролиферативных (неходжкинская лимфома – 3) форм злокачественных опухолей, а также метастаза аденокарциномы (2) в трепан-биоптатах (рис. 2). Подобные морфологические находки позволяет исходно индивидуализировать план дообследования и лечения этой категории пациенток .

Таблица 2 - Гистологические варианты злокачественных новообразований молочной железы (биоптаты трепан-биопсий).

Гистоструктуры ЗНО молочной железы	Виды	2016	2017	2018	2019	2020	Всего
Эпителиальные опухоли N = 668	Инфильтрирующая карцинома (G0-G3)	130	131	116	125	143	645(95.7%)
	Муцинозный рак	2	7	8	2	1	20(2.96%)
	Медуллярная карцинома	0	0	0	0	1	1(0.15%)
	Папиллярная карцинома	0	0	0	1	1	2(0.29%)
Неэпителиальные опухоли N = 6	Неходжкинская лимфома	0	0	2	0	1	3(0.4%)
	Полиморфноклеточная саркома	0	0	0	0	1	1(0.15%)
	Метастаз аденокарциномы	1	0	0	0	1	2(0.29%)
Всего		133	138	126	128	149	674(100%)

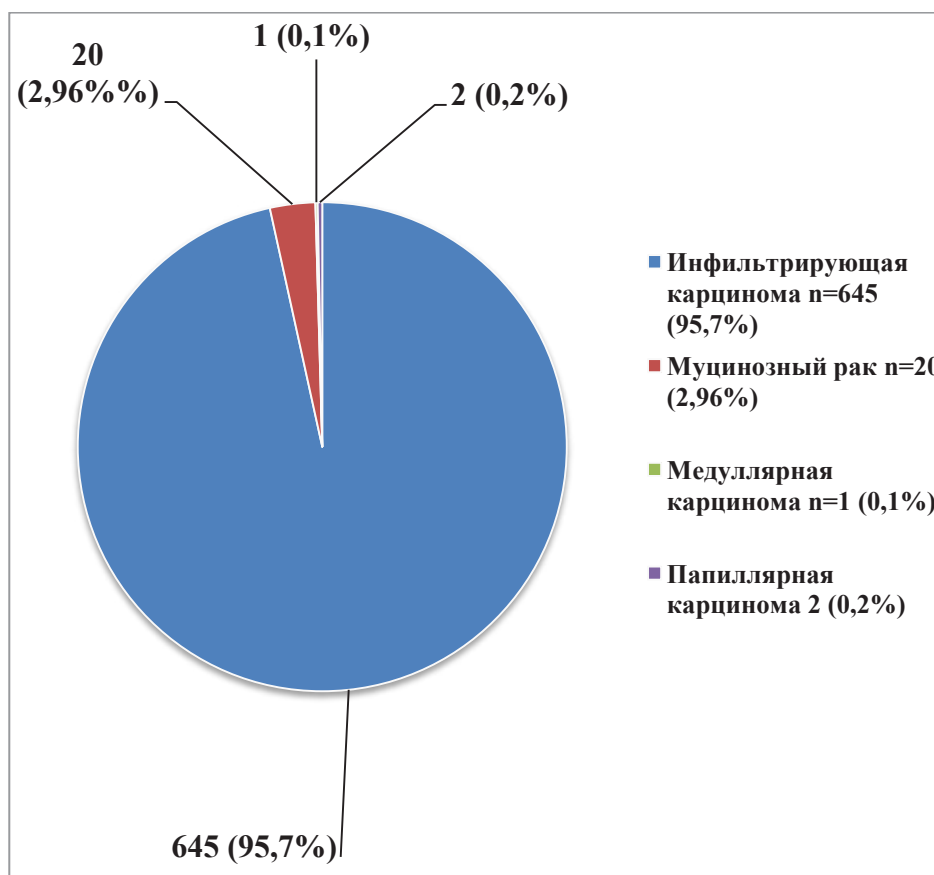


Рис 2. Гистологическая структура эпителиальных ЗНО молочных желез

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные возможности лучевых методов визуализации в диагностике ЗНО молочных желез крайне высоки, тем не менее окончательный диагноз устанавливается на основании морфологической верификации. При пальпируемых узловых образованиях - использование тонкоигольной аспирационной биопсии обосновано, однако этот метод имеет свои недостатки: малая информативность в дифференциальной диагностике между внутрипротоковым и дольковым раком (insitu) и инвазивным РМЖ [4,6,11].

В настоящее время все более широко распространяется метод предоперационной трепанбиопсии молочных желез под контролем УЗИ и рентген-аппаратов. Данная методика показала свою высокую эффективность при: непальпируемых новообразованиях, наличии множественных каль-

цинатов, раке insitu и дифференциальной диагностике различных гистологических форм РМЖ [7,8,10]. Также, трепанбиопсия, под визуализацией ультразвука, позволяет получать достаточный объем биоптатов для проведения иммуногистохимического анализа экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, HER2/neu и Ki-67.

Литература

1. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S, Holland R, and von Karsa. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis (4th Edition)* - European Community // *European Breast Cancer Network (EBCN), Brussels. - 2006 - P. 430.*
2. Трофимова Т.Н., Солнцева И.А., Шарова Л.Е., Бельчикова Н.С. *Лучевая диагностика заболеваний молочных желез. // Уч. пособие. СПб. - 2004 - 67 с.*

3. Заболотская Н.В. Новые технологии в ультразвуковой маммографии // М., «Фирма Стром». – 2005. – 240с.

4. Рожкова Н.И. Высокие инвазивные технологии при комплексном клинико-рентгено-сонографическом обследовании молочной железы.// Мед.визуализация- 2000 - №5.- с. 34-7.

5. Г.М.Манихас, О.Б.Сафронова, Т.Г. Худякова, Л.П.Барбанова, Н.Ю.Пуланова. Стереотаксическая биопсия образований молочных желез под рентгеновским контролем // Journal of modern oncology -2015 -VOL17. NO2. - с.40-45.

6. Dowlatsbabi K. Yaremko ML. Kluskens LF et al. Nonpalpable breast lesions: findings of stereotactic needle-core biopsy and fine-needle aspiration cytology.//Radiology-1991-VOL181(3)- P. 745-50

7. Huang ML.,Paramagul C et al.Stereotactic breast biopsy: pitfalls and pearls.//TechVascIntervRadiol 2014-VOL17(1)- P. 32-9

8. Н.Н.Волченко, Е.Н.Славнова, А.А.Тугулукова. Тонкоигольная биопсия и трепанбиопсия при раке молочной железы.//Онкология. Журнал им П.А.Герцена,-2014.-5.-с.11-15.

9. Ciatto S, Del Turco MR, Bonardi R et al. Non-palpable lesions of the breast detected by mammography – review of 1182 consecutive histologically confirmed cases. Eur J Cancer - 1994-VOL30A (1)-P.40-4

10. Ахапкин Н.В., Левина А.И., Черняева В.М., Корнилова Н.Н., Евсеева Е.В., Надеждин А.Н., Сенин А.Н. Комплексная морфологическая диагностика заболеваний молочной железы с применением метода трепанбиопсии.//Онкохирургия.- 2011-N3(2) - с. 25-7

11. Tabbara S.O., Frost A.R., Stoler M.H., Sneige N., Sidawy M.K. Changing trends in breast fine-needle aspiration: results of the Papanicolaou Society of Cytopathology Survey.//Diagn. Cytopathol.- 2000-VOL.22 - P. 126-30

УДК: 576.8.06:616.33-0066

КАНЦЕРОГЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ БАКТЕРИЙ МИКРОБИОТЫ НА СЛИЗИстую ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Ж.Д.Жумагазин¹, М.Е.Тулетаев¹, М.М.Советханова¹

¹ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г.Нур-Султан.

Аннотация. Рассматривается канцерогенное влияние бактериальных клеток микробиоты на слизистую желудочно-кишечного тракта при повреждении физиологических барьеров и возникающего воспаления.

Ключевые слова: микробиота, канцерогенез, рак, желудок, кишечник.

Түйіндеме. КЕЙБІР БАКТЕРИЯЛАР МИКРОБИОТАЛАРЫНЫҢ АСҚАЗАН-ІШЕК ЖОЛДАРЫНЫҢ ШЫРЫШ ҚАБЫҒЫНА КАРЦИНОГЕНДІ ӘСЕРІ. Ж.Д.Жумагазин, М.Е.Тулетаев, М.М.Советханова. Асқазан-ішек жолдарының шырышты қабығына микробиотаның бактериялық жасушаларының физиологиялық тосқауылдарының зақымдануынан туындаған канцерогендік әсері және одан туындаған қабыну жағдайлары қарастырылады.

Түйін сөздер: микробиота, канцерогенез, қатерлі ісік, асқазан, ішек.

Summary. CARCINOGENIC INFLUENCE OF CERTAIN BACTERIA MICROBIOTA ON THE MUCOSA OF THE GASTROINTESTINAL TRACT. Zh.D.Zhumagazin, M.E.Tuleutayev, M.M.Sovetkhanova. The carcinogenic effect of bacterial cells of the microbiota on the mucous membrane of the gastrointestinal tract in case of damage to physiological barriers and resulting inflammation is considered.

Keywords: Microbiota, carcinogenesis, cancer, stomach, intestines.

ВВЕДЕНИЕ

Человеческий организм на 10% состоит из собственных человеческих клеток, а на 90% из бактериальных клеток нормальной микрофлоры – микробиотой. Эти клетки хорошо организованы, активно взаимодействуют между собой, имеют собственный метагеном, в 150 раз превышающий по объему человеческий, проявляют коллективную метаболическую активность.

В середине XX века было выявлено, что некоторые бактерии в организме человека вызывают рак. Методами молекулярной биологии доказано влияние микробиоты на разные этапы канцерогенеза, - в первую очередь за счет инициации хронического воспаления и изменения метаболизма тканей. Известно, что воспалительная реакция, сопутствующая раку, связана с не только аномальными патогенными микробными колониями, но и комменсальными бактериями нашего организма, могут влиять на канцерогенез путем продукции генотоксинов, патологических метаболитов и индукции хронического воспаления. Это происходит после транслокации бактерий через слизистую оболочку или в условиях иммунодефицита.

Примерно 20% всех случаев рака имеют инфекционную причину. Косвенным доказательством роли бактериальной клетки в развитии злокачественной опухоли является тот факт, что рак чаще развивается в органах с интенсивным эпителиально-микробным взаимодействием (например, толстая кишка, легкие, печень) и намного реже в тех органах, клетки которого не контактируют с микробиотой (головной мозг, суста-

вы).

Понимание фундаментальных механизмов эпителиально-микробного взаимодействия, а также изучение роли патогенной и комменсальной микрофлоры в развитии воспаления при ранних и поздних стадиях канцерогенеза может изменить систему скрининга и диагностики, а также выявить новые мишени таргетной терапии рака.

Реально проследить влияние инфекции *Helicobacter Pylori* (*H pylori*), как фактора риска развития рака желудка.

Рак желудка (РЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Ежегодно от него умирают около 800 тысяч человек. Примерно у двух третей пациентов этого заболевание диагностируется на поздней стадии, когда проведение радикальных методов лечения становится невозможным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование Ливзан М.А., Гаус О.В., данных 371 813 пациентов (средний возраст 62 года; 92,3% мужчин) с диагностированной инфекцией *H. pylori*, находившихся под наблюдением с 01.01.1994г по 31.12.2018г показал, что суммарная заболеваемость раком желудка через 5, 10 и 20 лет после обнаружения *H. pylori* составила 0,37 %, 0,5 % и 0, 65 % соответственно. В то же время по результатам эпидемиологических исследований установлено, что внедрение массовой эрадикационной терапии приводит к резкому снижению риска развития РЖ [1].

Международный консенсус Маастрихт V по диагностике и лечению хеликобактериальной инфекции отметил, что эрадика-

ция *H. pylori* снижает риск развития РЖ. Однако, проведение эрадикации и элиминации *H. pylori* не всегда устраняют риск развития РЖ, поскольку у некоторых пациентов к этому моменту уже формируются предраковые изменения слизистой оболочки желудка (атрофия), кишечная метаплазия и интраэпителиальная неоплазия (дисплазия). Персистенция воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке желудка через год после эффективной терапии отмечается у 28,2% пациентов. Сохранение хронического воспалительного инфильтрата ассоциировано с повышением активности ферментов перекисного окисления липидов и выработкой активных форм кислорода. В условиях «оксидатного стресса» происходят необратимые повреждения ДНК клеток, которые накапливаясь со временем, создают «стартовую площадку» для развития РЖ в последующем. Из этого следует, что крайне важно выявлять пациентов из группы высокого риска по развитию РЖ среди больных с постхеликобактерным гастритом для проведения своевременной канцеропревенции. В программу лечения таких пациентов необходимо включать цитопротективную терапию, позволяющей защитить клетки слизистой оболочки желудка от повреждающего действия продуктов воспаления и перекисного окисления липидов, с целью профилактики прогрессирования предраковых изменений.

Стратификация риска развития РЖ, каскад P. Correa, помимо диагностики *H. pylori* включает оценку морфологических изменений слизистой оболочки желудка по системе Operative Link for Gastritis Assessment of Atrophic Gastritis (OLGA), предложенной международной группой экспертов в 2008 году. Данные гистологического необходимы для прогноза и выбора тактики ведения пациента. В России в 2009г утверждена 3-м съездом Российского общества патолого-анатомов (А.В. Кононов, С.И.Мозговой) модифицированная визуально-аналоговая 4-х стадийная шкала оценки

атрофии слизистой оболочки желудка.

Формирование кишечной метаплазии в каскаде P. Correa по пути прогрессии хронического активного гастрита до рака желудка является «точкой невозврата», которая ограничивает эффективность последующих мер канцеропревенции. Если воспаление и неопределенная атрофия при своевременной и рациональной терапии могут регрессировать, то кишечная метаплазия тенденции к обратному развитию не имеет.

Влияние эффективности эрадикации *H. pylori* на риск развития рака желудка в зависимости от времени ее проведения (UNO Y., 2019): эффект эрадикации *H. pylori* – норма – если нет полного восстановления, воспаление – атрофический гастрит – кишечная метаплазия (точка невозврата) – дисплазия – ранний рак желудка – рак желудка – метастазирование – смерть.

В 2017г было установлено, что после эффективной эрадикации *H. pylori* для восстановления слизистой оболочки желудка у части пациентов может потребоваться до 10 лет. В другом исследовании 2018г с включением 1755 пациентов, находившихся под наблюдением в течение 5 лет после эрадикации, сообщается, что РЖ развился у 5 % лиц с III и IV стадией хронического гастрита. Среди пациентов со II стадией в 53 % случаев изменений не наблюдалось, в 19 % отмечался переход в стадию III, и только 28 % больных вернулись к стадии 0 или I. Эти результаты показали, что у пациентов с хроническим гастритом даже на стадиях, поддающихся лечению (неопределенная атрофия), гистологическое восстановление слизистой оболочки желудка после успешной эрадикации до уровня, обнаруживаемого у неинфицированных лиц, может занимать достаточно длительное время.

На фоне уже сформировавшейся атрофии слизистой оболочки желудка после элиминации *H. pylori* важную роль играет дисбиоз верхних отделов пищеварительного тракта. Нарушение нормальной микрофлоры поддерживает воспаление и со-

храняет риск развития РЖ. Колонизация желудка микроорганизмами, отличными от *H. pylori* (*Helicobacter* spp, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*), провоцирует выработку нитрозаминов с их проканцерогенным потенциалом.

H. pylori относится к наиболее важным факторам развития рака желудка. У лиц с уже сформировавшимися предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка (атрофия, кишечная метаплазия, интраэпителиальная неоплазия/дисплазия) даже после успешной эрадикации сохраняется риск развития РЖ. Пациентам данной группы в зависимости от выраженности воспалительных изменений и тяжести атрофии требуются постоянное динамическое наблюдение и своевременные меры канцеропревенции.

В отличие от одного бактериального патогена при раке желудка, в канцерогенезе рак кишечника вовлечены различные бактерии. У больных колоректальным часто выявляют положительные серологические пробы на *Streptococcus gallolyticus* (ранее *Streptococcus bovis* тип 1) – признан онкологическим маркером. Молекулярный анализ фекальной кишечной микрофлоры также позволил выявить характерные закономерности. Так, *Bacteroides vulgatus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Streptococcus hansenii*, *Bifidobacterium* spp. и *Faecalibacterium prausnitzii* обнаруживаются значительно чаще у людей с высоким риском колоректального рака, а *Lactobacillus* и *Eubacterium aerofaciens* – у людей с низким риском колоректального рака.

Известно, что MALT – лимфома желудка ассоциирована с *H. pylori*, MALT-лимфома кожи – с *Borrelia burgdorferi*, лимфопрлиферативные заболевания тонкого кишечника ассоциированы с *Campylobacter jejuni*, лимфома глаза – с *Chlamydia psittaci*.

Промотором рака желчного пузыря является хроническая инфекция, вызываемая

некоторыми видами сальмонелл и паратифом (*Salmonella enterica*, serovar, paratyphi). Различные *Mycoplasma* могут играть определенную роль в развитии различных типов рака.

Некоторые патогены (*Enterococcus faecalis*, *Bacteroides* и *Helicobacter hepaticus*) способствуют развитию рака в экспериментальных моделях животных [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Механизмы бактериального канцерогенеза. Изначальным механизмом бактериального канцерогенеза является повреждение физиологических барьеров и связанное с ним воспаление. Сегодня достоверно известно, что и хроническое воспаление, и канцерогенез реализуются через одни и те же рецепторы и сигнальные молекулярные пути. Это дало основание причислить воспаление к одному из обязательных признаков рака (Hanaan, Weinberg, 2011).

В ответ на дисбиоз и хроническое повреждение тканей бактериальной этиологии запускается целый каскад молекулярных событий по активации многочисленных событий по активации многочисленных рецепторов и ядерных факторов транскрипции, в том числе MAMPs, TLRs, MYD88, NLRs, NOD2, NF- κ B, STAT3, следствием чего является продукция провоспалительных цитокинов (IL-17 и IL-23), других сигнальных молекул и инфламмасом. Рецепторы и сигнальные пути иммунной системы являются не только участниками воспалительного каскада, но одновременно и промоторами канцерогенеза в толстой кишке, печени, поджелудочной железе и коже.

Существуют два основных механизма повреждения клеток бактериями комменсалами: производство генотоксинов и синтез патологических метаболитов. Бактерии кишечника обладают различной способностью индуцировать канцерогенез, что зависит от их вирулентности.

Генотоксины. Некоторые бактерии способны повреждать ДНК клеток хозяина

с помощью продукции генотоксинов – токсических активных форм кислорода и реактивного азота. Классическими примерами генотоксинов являются колибактин, который производится некоторыми штаммами сапрофитной кишечной палочки (*E. coli*), и цитотоксический некротический фактор (СДТ), производимый *B. Fragilis*. Генотоксины продуцируют также *Helicobacter spp.*, *Salmonella enterica, serovar paratyphi*.

Colibactin и СДТ действуют во время G2/М клеточного цикла. Они формируют сильные ковалентные связи между ароматическими аминами, вызывают мутации и препятствуют точной репликации ДНК, а также вызывают быстрое старение инфицированной клетки.

Данный механизм играет важную роль в развитии рака ободочной, прямой кишки и желчного пузыря.

Бактериальный метаболизм и канцерогенез. Метаболиты бактерий, которые могут повлиять на индукцию и прогрессирование гастроинтестинального рака, давно представляют научный и клинический интерес. Механизм бактериального канцерогенеза тесно связан с метаболической активностью микробиоты.

Метаболизм человека представляет собой комбинацию активности человеческих и микробных ферментов. Бактериальный метагеном, управляющий метаболизмом желчных кислот, ксенобиотиков, биосинтезом витаминов и изопреноидов, функционально более разнообразнее человеческого. Различные бактериальные метаболиты могут вызвать нестабильность генома человеческих клеток.

Бактериальная флора кишечника активно участвует в обмене первичных желчных кислот, в частности в их повышенной микробиологической конверсии в канцерогенные вторичные желчные кислоты (литохолевую и дезоксихолевую кислоты). Наоборот, короткие жирные кислоты, включая бутират, способны защищать кишечник от развития рака.

Метаболизм канцерогенных вторичных желчных кислот происходит в основном в толстой, а не в тонкой кишке, что является еще одним доказательством влияния микрофлоры на развитие злокачественных опухолей.

Пища с высоким содержанием белка и низким содержанием углеводов может изменить кишечную ферментацию, что приведет к увеличению уровней опасных метаболитов (нитрозамины) и к снижению уровня защитных метаболитов растительного происхождения. Брожение белка с участием кишечной микрофлоры может иметь негативные последствия вследствие генерации потенциально токсичных метаболитов, таких как аммиак, амины, фенолы, нитрозоамины.

Среди канцерогенных метаболитов кишечной микрофлоры наиболее изученными являются ацетальдегид, сероводород и вторичные желчные кислоты. Ацетальдегидпроизводящие бактерии и сульфатредуцирующие бактерии, такие как *Bacteroides vulgates*, *Eubacterium spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Streptococcus hansenii*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, наиболее часто обнаруживаются с помощью молекулярного анализа фекальных масс у больных колоректальным раком.

Бактериальная кишечная продукция ацетальдегида, приводящая к 10-100 кратному повышению этого метаболита в крови, ответственна также за повышение риска развития рака полости рта и эндометрия.

К метаболитам, снижающим риск рака ободочной и прямой кишки относятся: бутират, линолевая кислота и другие короткие жирные кислоты. Эти полезные метаболиты продуцируются некоторыми комменсальными бактериями – Clostridiales, Lactobacillales, Bifidobacteriales и Actinomycetales.

К геномной, хромосомной нестабильности и двунигетивным разрывам ДНК могут привести и другие бактериальные метаболиты, в частности сероводород и супероксидные радикалы (продуцируются *Enterococcus*

faecalis, Fusobacterium, Deltaproteobacteria).

Кишечная микрофлора играет важную роль в метаболизме ксенобиотиков (через механизм глюкоронидазы), что может приводить к побочным эффектам при лечении антибиотиками и некоторыми цитостатиками, частности иринотеканом.

Кишечный микробиом может активировать или инактивировать экзогенные и эндогенные карциногены и таким образом модулировать канцерогенез. В частности, бактериальная микрофлора активно участвует в метаболизме алкоголя (доказанный коканцероген для рака полости рта, глотки, пищевода, толстой кишки, прямой кишки, молочной железы). Микрофлора кишечника также контролирует метаболизм гормонов (эндогенных эстрогенов и тестостерона) через механизм энтерогепатической циркуляции и деконъюгации эстрогенов [3].

ОБСУЖДЕНИЕ

Противоопухолевая терапия. В настоящее время предпринимаются попытки воздействовать на течение некоторых острых и хронических заболеваний с помощью оптимизации состава кишечной микрофлоры. Для этого используют диетические мероприятия, пробиотики (молочно-кислые лактобациллы, бифидобактерии, энтерококки или некоторые штаммы E. Coli), пребиотики (соединения, поддерживающие пролиферацию полезных лактобацилл и бифидобактерий), симбиотики, антибиотики

и даже трансплантацию микробиоты другого человека. Целью мероприятий является восстановление эубиоза кишечной флоры.

Подобные терапевтические стратегии обсуждаются также в контексте профилактики и лечения рака.

Модификации кишечной бактериальной микрофлоры сможет заблокировать ранние стадии канцерогенеза путем уменьшения воспаления, патологического метаболизма, образования генотоксинов, влияя на пролиферативные и антиапоптотические сигналы. Возможно, что пробиотическим противоопухолевым эффектом могут обладать и некоторые антибиотики, селективно подавляющие генотоксинпродуцирующие бактерии.

Что касается ранней диагностики рака, то уже сегодня не вызывает сомнений, что обнаружение бактерий высокого канцерогенного риска (их генотоксинов или метаболитов) сможет в ближайшее время вывести программу скрининга онкологических заболеваний на новый уровень.

Литература

1. М.А. Ливзан, О.В. Гаус: *Рак желудка после эрадикации H. pylori: призрак или реальная угроза*, Ж. Онкология, 02.11.2020г
2. И.О. Стома, И.А. Карпов: *«Микробиом человека»*, Минск, 2018
3. А.А.Ковалев: *Микробиота человека и бактериальный канцерогенез*, Здоровье Украины, 2016



ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИРОВАННОГО РАКА ПОЧКИ

Жумагазин Ж.Д., Тулеутаев М.Е., Тайлаков Б.Б.
ГКП на ПХВ «Многопрофильный Медицинский Центр» акимата г. Нур-Султан

Аннотация. Лечение диссеминированного рака почки проводится таргетными и иммунными препаратами, как при удаленном, так и не удаленном источнике. Паллиативная нефрэктомия у пациентов с отдаленными метастазами приводит к достоверному увеличению медианы общей выживаемости особенно в комбинации с цитокинами и таргетной терапией.

Ключевые слова: диссеминированный рак, паллиативная нефрэктомия, выживаемость, таргетная, иммунная терапия.

Түйіндеме. Цитроредуктивті нефрэктомия техникалық жағынан күрделі және қауіпті операция. Сонымен қатар, паллиативті нефрэктомия, әсіресе цитокиндермен және мақсатты терапиямен бірге жалпы өмір сүру медианасының сенімді өсуіне әкеледі. Хирургиялық емдеуге үміткерлерді дұрыс тандауда, сөзсіз болатын қауіп қатерден сақтайды.

Түйін сөздер: паллиативті нефрэктомия, өмір сүру ұзақтығы, мақсатты терапия.

Summary. Cytoreductive nephrectomy is a technically difficult and unsafe operation. At the same time, palliative nephrectomy leads to a significant increase in the median overall survival, especially in combination with cytokines and targeted therapy. Adequate selection of candidates for surgical treatment avoids inevitable risks.

Keywords: palliative nephrectomy, survival, targeted therapy.

ВВЕДЕНИЕ

На момент установления диагноза отдаленные метастазы выявляются приблизительно у трети больных раком почки (мПКР). У 50% пациентов с первичным локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) после хирургического вмешательства в дальнейшем развивается диссеминация опухолевого процесса. На момент начала лечения у таких больных в 60% случаев имеют место множественные метастазы, а из них 33% с поражением более одного органа, 29% - регионарные метастазы. Жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли, если диагностируется опухолевый венозный тромбоз – 16%.

Наиболее распространенными локализациями метастатического поражения яв-

ляются легкие (60%), надпочечник (12%) и печень (9%) [1].

Стандартным подходом к лечению распространенного рака почки является таргетная терапия антиангиогенными препаратами, ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих или блокаторами PD-L1. Для отобраным больным группы хорошего прогноза допустимо назначение цитокинов [2].

Преимуществами удаления первичной опухоли являются: уменьшение интенсивности клинических симптомов, как боль, гематурия, паранеопластические синдромы и профилактика осложнений, как кровотечений, тромбоэмболия легочной артерии фрагментами опухолевого тромба. Улучшение результатов системной терапии после паллиативной нефрэктомии приводят к уве-

личению общей выживаемости с 7,8 до 13,6 месяцев.

Таргентная терапия после паллиативной нефрэктомии сорафенибом и без нефрэктомии увеличил частоту контроля за опухолью с 79% до 85%.

Анализ National Cancer Data Base о 15390 больных диссеминированным раком почки, показал общую выживаемость после паллиативной нефрэктомии 17,1 и 7,7 месяца без нее.

Данные 1658 больных, получавших таргентную терапию в разных центрах, опубликовал Heng D.Y. et al.: медиана общей выживаемости у оперированных и неоперированных пациентов составила 20,6 и 9,6 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Паллиативная нефрэктомия не безопасно вмешательство.

Удаление первичной опухоли при раке почки M+ ассоциировано с более высокой частотой осложнений, чем при Mo.

Отношение рисков тяжелых (>3 степени тяжести) осложнений и госпитальной летальности при выполнении паллиативной и радикальной нефрэктомии составляет 1,5 (p=0,007) и 2,1 (p<0,0001) соответственно.

После паллиативной нефрэктомии 30-40% не получают системного лечения, в половине случаев из-за бурного прогрессирования.

Отбор пациентов для паллиативной нефрэктомии проводится по ряду критериев.

Есть мнение, что факторы риска осложнений операций, госпитальной летальности и общей выживаемости зависят от числа метастатически пораженных органов. По результатам 2740 паллиативных нефрэктомий сообщает Bianchi M, 2012.

Факторами риска госпитальной летальности являлись метастазы в головной мозг, легкие и множественные метастазы. Данные по оперированным 3178 пациентов информирует Hansen J, 2012.

Больные группы плохого прогноза по классификации MSKCC, разработанной для пациентов, получающих цитокины, не выигрывают от паллиативной нефрэктомии в отношении выживаемости - Heng D. 2009.

Паллиативная нефрэктомия не обеспечивала преимущество общей выживаемости в группе плохого прогноза (>1 фактора риска), достоверно улучшая результаты лечения у пациентов с O-1 фактором риска (НМИЦО им. Н.Н.Блохин n-883).

Факторы риска (ЛДГ > 600 мМЕ\л, альбумин <35 г\л, симптомы метастазов, метастазы в печень, N+, медиастинальные метастазы, сT > T3a).

Общая выживаемость после паллиативной нефрэктомии при наличии >1 фактора хуже, чем без операции и повышается у пациентов с O-1 фактором риска (Culp S., 2010, n – 586).

Неблагоприятные прогностические факторы: низкий соматический статус, время от диагноза до лечения < 1 года, снижение гемоглобина, повышение уровня кальция, нейтрофилов и тромбоцитов. Больные группы плохого прогноза по классификации MSKCC, разработанной для пациентов, получающих цитокины, не выигрывают от паллиативной нефрэктомии в отношении выживаемости. Увеличение общей выживаемости после паллиативной нефрэктомии было значимым только у больных с < 4 факторами риска (Heng D, 2014, n -1658).

Операция целесообразна при малом количестве или отсутствии факторов риска в группе благоприятного и промежуточного прогноза по критериям:

удовлетворительный соматический статус и органые функции, отсутствие бурного прогрессирования и ограниченной распространенности опухолевого процесса, т.е. без органной недостаточности III – IV степени, удаление первичной опухоли технически возможно (особенно у больных с опухолевым венозным тромбозом и N+ (MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centr).

Выполнение циторедуктивных операций у пациентов с опухолевым венозным тромбозом и сравнили результаты комбинированного лечения (n – 127) с только системной терапией (n – 112). Медиана наблюдения 25 месяцев, преимущество выживаемости оперированных больных.

Независимыми факторами риска специфической выживаемости являлись категории N+ и метастатическое поражение более чем 1 органа. Комбинация этих признаков увеличивала риск смерти от рака почки в 3,5 раза.

Целесообразно выполнение паллиативной нефрэктомии, тромбэктомии при метастазах только в один орган и отсутствии клинических признаков метастазов в забрюшинные лимфоузлы.

Операция не показана больным с факторами риска: неудаляемыми метастазами, угрожающими жизни или приводящими к тяжелой органной недостаточности, бурным прогрессированием (появлением новых метастатических очагов в течение месяца, увеличением существующих метастатических очагов на 50% и более в течение месяца), высоким операционным риском (ASA III – IV).

Отбор пациентов группы высокого риска позволить перевести в группу промежуточного прогноза, если повысится соматический статус, улучшатся анализы крови, снизятся органные дисфункции. Это пациенты с небольшим объемом метастазирования и массивной местно-распространенной первичной опухолью, которая стала причиной низкого соматического статуса.

У больных с удаляемыми жизнеугрожающими метастазами (например, в головной мозг) метастазэктомия позволит ликвидировать органную дисфункцию и перевести в группу для паллиативной нефрэктомии (НМИЦО им. Н.Н.Блохина).

Предоперационная таргентная терапия сунитинибом позволяет добиться редукции объема опухоли у 16-100% больных при медиане уменьшения новообразования, со-

ставляющей 11-14% от исходного размера. Максимальный ответ на лечение регистрируется чаще 2-4 циклам лечения.

Сорафениб эффективен в отношении первичной опухоли в 10-83% случаев при медиане уменьшения ее размеров 9-13%].

Неoadьювантная терапия ингибиторами ангиогенеза или мишени рапамицина млекопитающих уменьшает опухоль на 7,7%.

У больных с массивными местно-распространенными новообразованиями рассчитывать на высокую эффективность таргентной индукции и существенное снижение операционного риска не приходится.

Постиндукционная паллиативная нефрэктомия у больных с исходным наличием массивных метастазов при небольшой опухоли почки благоприятна. Частота уменьшения размеров метастазов на фоне таргентной терапии 1-й линии колеблется от 70% до 75%, при этом у трети больных метастазы уменьшаются на 30%.

При исходной органной дисфункции и низком соматическом статусе, обусловленными массивными метастатическими очагами, эффективная индукционная таргентная терапия может снизить риски операций и перевести больного в разряд кандидатов для нефрэктомии.

Циторедуктивная нефрэктомия с последующей терапией сунитинибом по сравнению с терапией только сунитинибом у 450 больных мПКР групп промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC.

Влияние числа локализаций метастазов на показатели общей выживаемости (ОВ) по критерии IMDC группы промежуточного прогноза.

Медиана наблюдения 61,5 месяцев, медиана ОВ в группе промежуточного прогноза с 1 фактором риска составила 31,4 месяцев в рукаве циторедуктивной нефрэктомии против 25,2 месяцев в группе сунитиниба.

При риске с 2 факторами после циторедуктивной нефрэктомии уступали в показателях ОВ по сравнению с подгруппой сунитиниба.

тиниба: 17,6 месяцев против 31,2 месяцев.

По количеству метастазов нет различий ОВ у пациентов с только одной локализацией метастазов или более одной.

Исследования CARMENA, 2018г :

сунитиниб (n – 40) с полным ответом + отсроченная нефрэктомия. Медиана ОВ 48,5 месяцев.

Сунитиниб без нефрэктомии – Медиана ОВ 15,7 месяцев.

Паллиативные нефрэктомии выполняются открытым доступом и лапароскопический: медиана операционного времени составляет 135 – 188 мин., объем кровопотери – 150-285 мл, частота осложнений колеблется от 5% до 9%. Уменьшение сроков выздоровления после эндоскопических операций теоретически снижает риск прогрессирования во время ожидания системного лечения.

Оптимальный объем циторедуктивных операций при диссеминированном раке почки не известен.

Удаление максимально возможного объема забрюшинной опухоли, в том числе – регионарных метастазов увеличивает выживаемость].

Полное удаление первичной опухоли и забрюшинных метастазов улучшает прогноз выживаемости.

Дооперационного антиангиогенного лечения не влияет на ход операции паллиативной нефрэктомии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Паллиативная нефрэктомия входит в комплекс лечения диссеминированного рака почки.

Отбор больных для нефрэктомии уменьшает риски операционных осложнений.

Максимальное удаление первичной опухоли с регионарными метастазами улучшает прогноз лечения.

Таргетная и иммунная терапия в комбинации с циторедуктивной нефрэктомией увеличивает выживаемость больных.

Выживаемость больных метастазирующим раком почки зависит

от факторов прогноза и групп риска по критериям IMDC.

Литература

1. Волкова М.И., Климов В.А., Черняев В.А. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? //Злокачественные опухоли. – 2016.-№ 4, С. 115-118.

2. NCCN Clinical Pracrice Gudelines in Oncology 2016

3. Flanigan RC Salmon SE Blumenstein BA et al Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer N Engl J Med 2001 345 (23) 1655-1659

4. Micklisch GH Garin A van Poppel H et al Radical nephrectomy plus interferon-based immunotherapy copared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma Lancet 2001 358 (9286) 966-970

5. Flanigan RC Citireductive nefrectomy in patients with metastatic renal cancer a combined analysis // J Urol – 2004 Vol 171-P1071-1076

6. Beck J Procopio G Bajetta Final results of the European Adnanced Renal Cell Cartinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study a large open-label study in diverse community settings // Ann Oncol 2011 Aug 22 (8) 1812 -23

7. Hanna N, Sun M, Meyer CP et al. Survival Analyses of metastatic Renal Cancer Patients Treated With Targeted Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study // J Clin Oncol. 2016 Sep 20; 34 (27): 3267-75

8. Heng M., W. Xie, MM Regan, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell cartinoma treted with vascular endothelial growth factor-targeted agets: results from a large, multicenter study J Clin Oncol, 27 (2009), pp. 5794-5799.

9. Bianchi M. Urol 2012: 187 (4 Suppl): e274 (abs 1795)

10. Hansen J. J Urol 2012: 187 (4 Suppl): e726 (abs. 1799)

11. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer*; 2010; 116 (14): 3378-3388.
12. Heng M, W Xie, MM Regan, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor – targeted agents results from a large multicenter studi. *J Clin Oncolog*. 2009; 27: 5794-5799.
13. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma results from the international Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Europ Urol*. 2014 Oct; 66 (4): 704-10.
14. Amin C, Wallen E, Pruthi RS, et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. *Urology*. 2008; 72 (4): 864-868.
15. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Respons of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009; 181 (2): 518-523.
16. Shuch B Riggs SB LaRochelle JC et al Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer observations and implications for a new treatment paradigm *BJU Int* 2008 102 (6) 692-696
17. Karakiewicz PLSuardi N Jeldres C et al Neoadjuvant sutent induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi *Eur Urol* 2008 53 (4) 845 – 848
18. Cowey CL Amin C Pruti RS et al Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma *J Clin Oncol* 2010 28 1502-7
19. Abel E Culp S Tannir N Natin S Tamboli P Jonasch E et al (2011a) Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal carcinoma *Eur Urol* 59 10-15
20. Escudier B Bellmunt J Negrie S et al Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN) Final analisis of overall survival // *J Clin Oncol* 2010 Vol 28 P 2144-2150
21. Rini B Halabi Rosenberg J et al Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal rell carcinoma final resuts of CALGB90206 // *J Clin Oncol* 2010 Vol 28 P 2137-2143
22. Mozer RJ Hutson TE Tomczak P et al Sunitinib versus interferon alfa in metaststic renal –cell carcinoma // *N Engl J Med* – 2007 – Vol 356 – P 115-124
23. Hudes G Carducci M Tomczak P et al Temsrolimus Interferon alfa or Both for Advanced Renal-Cell cancer // *N Engl Med* 02007 – Vol 356 – P 2271_2281
24. Sternberg C Davis I Mardiak J et al Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell cancer results of a randomized phase III trial // *J Clin Oncol* – 2010 – Vol 28 – P 1061
25. Wood C Margulis V (2009) Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease *Cancer* 115 2355-2360
26. Finelli A Kaouk JH Fergany AF Abreu SC Novick AC Gill IS Laporoscopic cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma *BJU Int* 2004 94 (3) 291-294
27. Matin SF Madsen LT Wood CG Laporoscopic cytoreductive nephrectomy the MD Anderson Cancer Centr experience the MD Anderson Cancer Centr experience *Urology* 2006 68 (3) 528-532
28. Eisenberg MS, Meng MV, Master VA, et al Laporoscopic versus open cytoreductive nephrectomy in advanced renal-cell carcinoma. *J Endourol*. 2006; 20 (7): 594-508.
29. Trinh QD, Sukumar S, Schmitges J, et al. Effect nodal metastases on cancer-specific mortality after cytoreductive nephrectomy. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20 (6): 2096-2102.
30. Mejean A., Ravaud A., Thezenas S. et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in metastatic Renal-Cell Carcinoma. *NEJV* 2018; 379 (5): 417-27.

УДК: 616-006.83-08

ПЛОИДНОСТЬ ДНК И ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ОПУХОЛИ ЮИНГА

Б.Б.Тайлаков^{1,3}, В.И.Богатырев², С.А.Валиева³, М.М.Советханова¹

¹ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г.Нур-Султан,

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина» Минздрава России, Москва,

³ТОО «Международный научно-образовательный центр инновационной медицины», Казахстан, г.Нур-Султан.

Аннотация. Методом проточной цитофлуорометрии изучена ploидность ДНК и пролиферативная активность опухолевых клеток при саркоме Юинга. Полученные данные демонстрируют высокую степень злокачественности данного новообразования, о чем свидетельствуют высокая частота выявления анеуплоидных опухолевых тканей—25(80.6%) по сравнению с диплоидными - 6(19.4%). Среди анеуплоидных опухолей индекс ДНК (и-ДНК) варьировал от 1.2 до 2.91. В пределах митотического цикла, в зависимости от и-ДНК, опухоли распределялись следующей частотой: диплоидные в 19.3%, анеуплоидные с и-ДНК=1.1-1.8 в 29%, тетраплоидные с и-ДНК=1.9-2.1 в 9.7%. В 6.5% случаев выявлены гиперанеуплоидные с и-ДНК>2.1, в 35.5% - многоклоновые опухоли. Для анеуплоидных - характерна статистически достоверно более высокая пролиферативная активность по сравнению с диплоидными новообразованиями (21.7±2.7 и 13.1±40 соответственно, p<0.05).

Ключевые слова: опухоль Юинга, ploидность ДНК и пролиферативная активность опухолевых клеток, проточная цитофлуорометрия

Түйіндеме. ЮИНГ ІСІК ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ ДНҚ ПЛОИДТЫЛЫҒЫ ЖӘНЕ ПРОЛИФЕРАТИВТІ БЕЛСЕНДІЛІГІ. Б.Б.Тайлаков, В.И.Богатырев, С.А.Валиева, М.М.Советханова. Юинг саркомасында ДНҚ-ның ploидтылығы және ісік жасушаларының пролиферативті белсенділігі ағындық цитометрия әдісімен зерттелді. Алынған деректер бұл ісіктің қатерлі ісігінің жоғары дәрежесін көрсетеді, ал бұл - диплоидтылармен салыстырғанда 6 (19,4%).анеуплоидты ісік тіндерінің анықтауда жиі кездесетіндігімен дәлелденеді - - 25 (80,6%). Анеуплоидты ісіктердің арасында ДНҚ (и-ДНҚ) индексі 1,2-ден 2,91-ге дейін өзгерді. Митоздық цикл ішінде и-ДНҚ-ға байланысты ісіктер келесі жиілікпен бөлінді: диплоид 19,3%, анеуплоид и-ДНҚ = 1,1-1,8 29%, тетраплоид и-ДНҚ = 1,9-2,1 9,7%. 6,5% жағдайда гиперанеуплоидты 35,5% и-ДНҚ>2,1, көпклональды ісіктер анықталды. Анеуплоидты ісіктер үшін диплоидты ісіктермен салыстырғанда статистикалық айтарлықтай жоғары пролиферативті белсенділік тән (тиісінше 21,7 ± 2,7 және 13,1 ± 40, p <0,05).

Түйін сөздер: Юинг ісігі, ісік жасушаларының ДНҚ ploидтылығы және пролиферативті белсенділігі, ағынды цитофлуорометрия

Summary. DNA PLOIDY AND PROLIFERATIVE ACTIVITY OF EUING'S TUMOR CELLS. B.B.Tailakov, V.I.Bogatyrev, C.A.Valieva, M.M.Sovetkhanova. DNA ploidy and proliferative activity of cancer cells in Ewing's sarcoma were studied by flow cytometry. The data obtained illustrate a high degree of quality of this neoplasm, as evidenced by the high frequency of aneuploid tumor tissues - 25 (80.6%) compared to diploid - 6 (19.4%).Among aneuploid tumors, the DNA (i-DNA) index fluctuated between 1.2 and 2.91.Dependent on i-DNA tumor cells were

distributed with the following frequency during the mitotic phase: diploid in 19.3%, aneuploid with i-DNA = 1.1-1.8 in 29%, tetraploid with i-DNA = 1.9-2.1 in 9.7%. In 6.5% of cases, hyperaneuploid c-DNA-2.1 was detected, in 35.5% - multi-clonal tumors. Statistically, aneuploid neoplasms are characterized by significantly higher proliferative activity in contrast with diploid neoplasms (21.7 ± 2.7 and 13.1 ± 4.0 , respectively, $p < 0.05$).

Keywords: Ewing's tumor, DNA ploidy and proliferative activity of tumor cells, flow cytometry

ВВЕДЕНИЕ

В сообщениях последних лет отмечена взаимосвязь между содержанием ДНК (плоидность) в опухолевых клетках и клиническим течением злокачественных новообразований [1-6]. Имеются данные о том, что опухоли с анеуплоидным содержанием ДНК имеют худший прогноз по сравнению с диплоидными, однако проявляют высокую чувствительность к химиолучевому воздействию [7-11]. Изучение плоидности ДНК при новообразованиях костей показало, что для доброкачественных опухолей (энхондрома, остеоэнхондрома, фиброма и др.) характерно диплоидное содержание ДНК, а для злокачественных опухолей (остеосаркома, хондросаркома и др.) в большинстве случаев - анеуплоидное и гетероанеуплоидное содержание ДНК [11, 12, 13].

До настоящего времени гистогенез саркомы Юинга остается невыясненным. Тем не менее накопились достаточно убедительные данные, позволяющие отнести рассматриваемую опухоль к группе кругломелкосинеклеточных сарком, а конкретнее к нейроэктодермальным новообразованиям [11, 13, 15]. Однако, продолжается поиск по выявлению дифференциально-диагностических критериев нозологических форм нейроэктодермальных опухолей – Саркомы Юинга, PNET и опухоли Аскина. В этом контексте изучение содержания ДНК в опухолевых клетках саркомы Юинга может быть весьма полезно для определения характера и степени ее злокачественности и чувствительности к проведенной лекарственной терапии, тем самым для предсказания прогноза заболевания и выбора адекватных ме-

тодов терапии.

Вышеизложенное послужило поводом для изучения таких фундаментальных биологических характеристик злокачественных новообразований как плоидность ДНК и пролиферативная активность клеток при саркоме Юинга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 31 больного (8 женщин и 23 мужчины) с саркомой Юинга, в возрасте от 15 до 34 лет (19.3 ± 1.1), исследованы опухолевые образцы, полученные путем трепано- и операционной биопсии и из парафиновых блоков. Таким образом клеточная суспензия для проточной цитофлуорометрии изготавливалась как из свежего материала ($n=15$), так и из парафиновых блоков ($n=16$). Для приготовления суспензии клеток, кусочек ткани предназначенной для исследования, помещали в физиологический раствор, измельчали бритвой. После этого клеточную суспензию центрифугировали, в осадок добавляли 0.1-0.2 мл ТРИС - буфера pH 7.4, тщательно пипетировали, фильтровали через нейлоновую сетку (70 мкм) и добавляли по каплям 96 этанол до концентрации 70. Клетки фиксировали в течение 24 часов на холоде ($-15-20^\circ$). При использовании материала из парафиновых блоков предварительно на гистологическом препарате количественно оценивалась клеточность опухоли, наличие некроза стромальных элементов. Затем на микротоме изготавливались по 3 среза по 50 мкм с каждого блока. Срезы депарафинировали в 3-х порциях ксилола с гексаном в пропорции 1:1. Затем осуществ-

вляли регидратацию в спиртах нисходящей концентрации. После регидратации тканевые фрагменты дезагрегировали с помощью 0.5% раствора пепсина (активность 2500 Ед/мг) при РН = 1,5 и температуре 37-38°C в течение 15 минут при постоянном встряхивании. После центрифугирования осадок ресуспензировали в 3 мл ТРИС-буфера рН=7.4. Перед исследованием отсасывали надосадочную жидкость, отбирали 1 каплю осадка (остальную часть заливали 70 этанолом и хранили для повторных исследований) и окрашивали смесью двух специфичных для ДНК красителей: Ethidiumbromid (25 мг/л, ТРИС-буфер рН 7.4 «SIGMA») и Mithramycin (50 мг/л, ТРИС-буфер рН 7.4; MgCl₂ - 15 М, «Serva»), фильтровали через 70 мкм нейлоновый фильтр через 10 минут.

Образцы исследовались на проточных анализаторах I SP-11 (Phywe, ФРГ) и FACS (Becton Dickinson, Colifornia, USA) с ртутно-кварцевой лампой. Принцип работы этих аппаратов одинаков. С помощью системы прибора FACS ультрафиолетовое излучение (длина волны = 360 нм) возбуждало в голубой области спектра 490 нм флюоресценцию окрашенных ядер, которую улавливали фотоумножители анализатора, преобразуя ее затем в электрические сигналы, на основании которых прибор строил ДНК гистограмму. В каждом образце анализировались не менее 2500 клеток.

В полученной гистограмме % клеточных ядер с различным содержанием ДНК

вычислялся по отношению к общему числу исследованных клеток. Коэффициент вариации был не выше 10%. В качестве диплоидного стандарта использовали лимфоциты человека, а в качестве внутреннего стандарта - эритроциты петуха.

Для характеристики степени анеуплоидии применяли индекс (и-ДНК), который вычисляли как соотношение интенсивности флюоресценции пика анеуплоидных клеток к пику диплоидных. Индекс высчитывали из соотношения истинного канала, соответствующего исследуемой популяции клеток к стандартному каналу. И-ДНК диплоидных клеток (2с) принимали за 1, и-ДНК тетраплоидных был равен 2, анеуплоидных - более 1.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Опухоли локализовались в костях верхних и нижних конечностей (n=26/83.9%), таза (n=3/9.7%) и в ребрах (n=2/6.4%). Диагноз во всех случаях был морфологически верифицирован (цитологически и гистологически). Содержание ДНК в ядрах опухолевых клеток исследовали в материале, по которому в дальнейшем проводилась цитологическая верификация диагноза. Следует подчеркнуть важность цитологического контроля для правильной трактовки ДНК-гистограмм. Для анализа ploидности ДНК выбирались те опухолевые образцы и ДНК гистограммы, где в мазках отпечатках опухолевые клетки составляли более 30%.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ САРКОМОЙ ЮИНГА ПО ПЛОИДНОСТИ ДНК ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

■ Диплоидная ■ Анеуплоидная

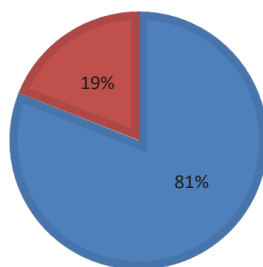


Рис. 1

Полученные данные демонстрируют высокую степень злокачественности саркомы Юинга, о чем свидетельствуют высокая частота выявления анеуплоидных клонов клеток. Так, опухолевые ткани 25(80.6%) больных имели анеуплоидное, только у 6(19.4%) - в опухолевых клетках выявлено диплоидное содержание ДНК (рис. 1).

Среди анеуплоидных опухолей индекс ДНК и (и-ДНК) варьировал от 1.2 до 2.91. В пределах митотического цикла в зависимости от и-ДНК опухоли распределялись следующим образом: диплоидные (19.3%), анеуплоидные с и-ДНК=1.1-1.8 (29%), тетраплоидные – с и-ДНК=1.9-2.1 (9.7%). В 6.5% случаев выявлены гиперанеуплоидные – с и-ДНК>2.1, в 35.5% - многокლოновые опухоли (наличии в новообразовании нескольких клонов анеуплоидных клеток с различными показателями и-ДНК(рис.2).

Анализ индекса пролиферации (количество опухолевых клеток находящихся в G2+ M +S фазах клеточного цикла) сви-

детельствует о том, что для анеуплоидных опухолей характерна статистически достоверно более высокая пролиферативная активность по сравнению с диплоидными новообразованиями (21.7±2.7 и 13,1±40 соответственно, p<0.05). Анеуплоидные опухоли с высокой пролиферативной активностью встречались в 14 случаях (45.2%), тогда как среди диплоидных опухолей этот показатель зафиксирован только в одном случае (3.2%).[таблица 1.]

Наличие диплоидного пика на гистограммах анеуплоидных опухолей свидетельствует о присутствии различных клонов клеток. Этот факт подчеркивает гетерогенность опухоли и необходимость исследования методом проточной цитофлуорометрии как можно большей массы опухоли из разных участков, чтобы избежать возможных диагностических ошибок. На рисунках 3-6 отображены ДНК-гистограммы в зависимости от пloidности ДНК.

Таблица 1.

Пloidность ДНК и пролиферативная активность опухолевых клеток саркомы Юинга

Пloidность ДНК опухоли	Кол-во больных	Фазы клеточного цикла			Индекс пролиферации G2+M+S
		G0+G1	S	G2+M	
Анеуплоидная опухоль	25	79.5±2.5	10.6±1.2	10.8±1.6	21.7±2.8
Диплоидная опухоль	6	85.2±4.2	5.8±1.9	7.4±2.1	13.1±4.0
p		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА ДНК

■ Диплоидная ■ Анеуплоидная ■ Тетраплоидная ■ Многокლოновая ■ Гиперанеуплоидная

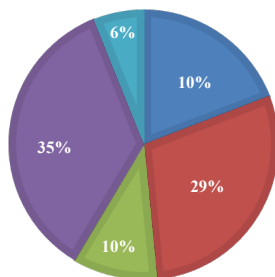


Рис. 2

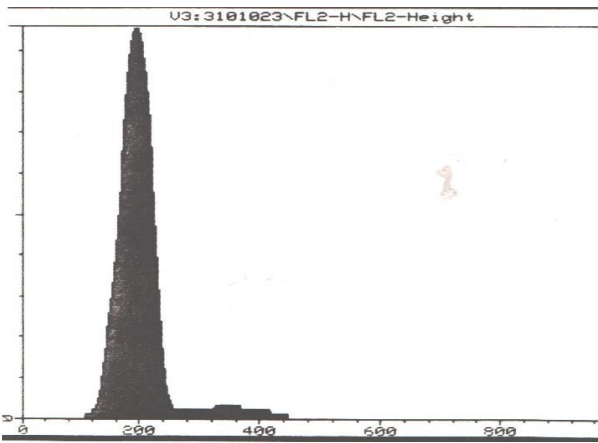


Рис.3. ДНК-гистограмма диплоидной опухоли (больная Ш., и/б 88/13860)

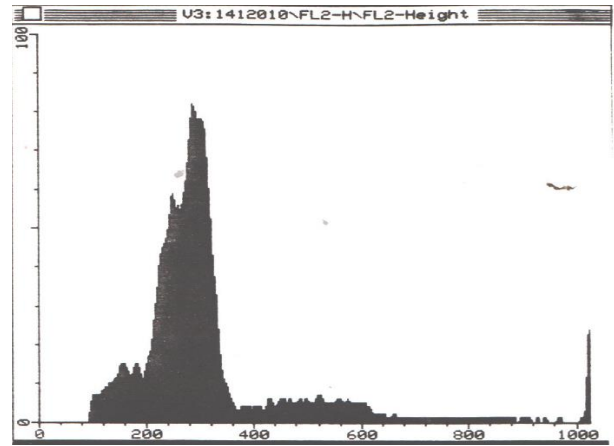


Рис.4. ДНК-гистограмма анеупloidной многоклоновой опухоли (больной Г., и/б 87/1270)

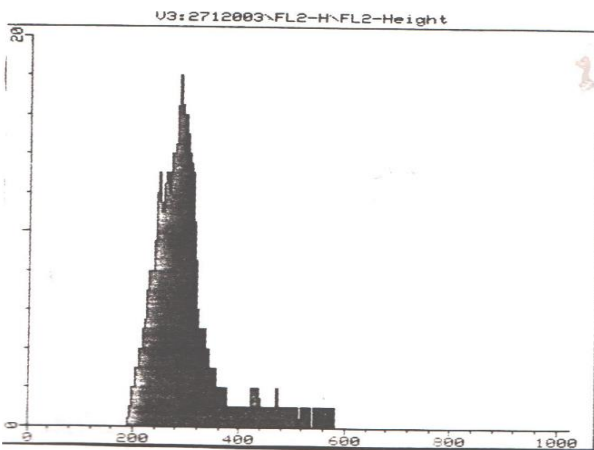


Рис.5. ДНК-гистограмма анеупloidной одноклоновой опухоли (больной Т., и/б 87/8583)

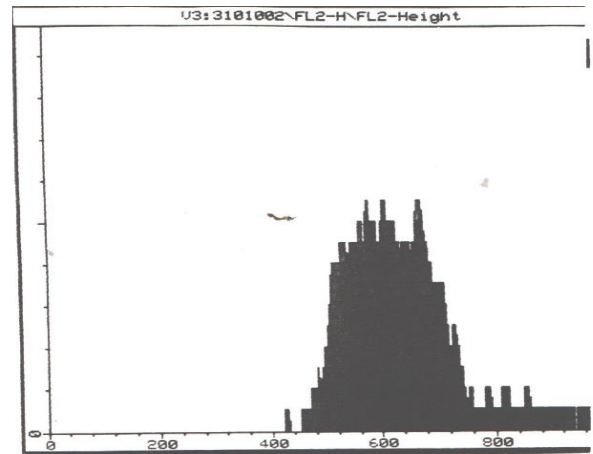


Рис.6. ДНК-гистограмма гиперанеупloidной (индекс ДНК>2.91) опухоли (больной Д., и/б 95/5404)

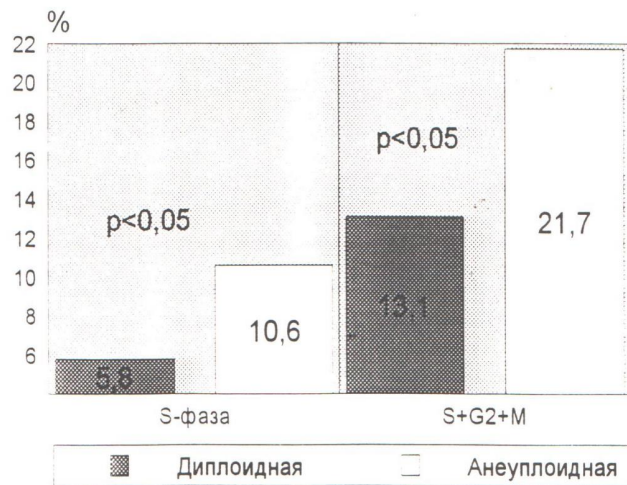


Рис.7. Индекс пролиферации и число клеток в S-фазе при диплоидных и анеупloidных саркомах Юинга

В зависимости от степени пролиферативной активности опухолевые образцы дифференцировали на две группы:

1. Саркома Юинга с высокой пролиферативной активностью, т.е. более 15% опухолевых клеток находящихся в пролиферативном пуле.

2. Саркома Юинга с низкой пролиферативной активностью, т.е. менее 15% клеток находящихся в пролиферативном пуле.

Такая детализация, на наш взгляд, имеет принципиальное значение, поскольку по степени пролиферативной активности можно судить о биологическом потенциале опухолевого процесса. Данный критерий крайне необходим для оценки клинического поведения конкретной опухоли даже в рамках одной нозологической формы. По данному признаку, при таком подходе к оценке полученных результатов, выявлено только 1(3.2%) при диплоидных и 14(45.2%) наблюдений при анеуплоидных опухолях с высокой пролиферативной активностью ($p < 0.05$).

Анализ клеточного цикла опухолей показывает, что по мере увеличения степени злокачественности в опухолевой популяции наблюдается увеличение числа клеток в S-фазе клеточного цикла (до 18% в высокозлокачественных опухолях по сравнению с 10% при низкозлокачественных и доброкачественных опухолях [7,9,13]. Эта зависимость соответствует полученным в нашем исследовании данным. Так, выявлено статистически достоверное увеличение числа клеток, находящихся в S-фазе в анеуплоидных по сравнению с диплоидными опухолями Юинга (10.6 ± 1.2 и 5.8 ± 1.9 соответственно, $p < 0.05$)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое внедрение в клиническую практику метода проточной цитофлуорометрии позволило изучить одну из основных фундаментальных характеристик злокачественных опухолей - степень плоидности ДНК и пролиферативной активности клеток новообразований. Доказано, что анеуплоид-

ное содержание ДНК в клетках солидных новообразований является критерием наилучшего прогноза [9,10]. Таким образом, изучение степени плоидности ДНК и пролиферативной активности клеток саркомы Юинга расширяет горизонты прогнозирования течения заболевания и выбора оптимальных методов терапии.

В настоящее время совершенствование методик подготовки тканей к проточной цитофлуорометрии обеспечивает использование не только свежего нефиксированного материала, но и ткани из парафиновых блоков. Необходимо отметить, что при этом лучшие результаты получают при фиксации в формалине [7,11,14,15]. Соответственно данная методика позволяет ретроспективно оценить гистоморфологию и прогноз заболевания спустя много лет.

Литература

1. Dubois SG, Epling CL, Teague J, Matthey KK, Sinclair E. Flow cytometric detection of Ewing sarcoma cells in peripheral blood and bone marrow. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:13–8.

2. Sumikuma T, Shimazaki C, Inaba T, Ochiai N, Okano A, Hatsuse M, et al. CD34+/CD90+ cells infused best predict late haematopoietic reconstitution following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2002;117:238–44

3. Chang A, Benda PM, Wood BL, Kussick SJ. Lineage-specific identification of nonhematopoietic neoplasms by flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 2003;119:643–55.

4. Gardner LJ, Polski JM, Fallon R, Dunphy CH. Identification of CD56 and CD57 by flow cytometry in Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor. *Virchows Arch* 1998;433:35–40.

5. Hedley D.W., Fiedlander V.L., Taylor I.W. Application of DNA flow cytometry to paraffin-embedded archival material for the study of aneuploidy and its clinical significance // *Cytometry* – 1985 – Vol. 6 – p.2-4.

6. Kreicbergs A., Silfversward C., Tribukait B. Flow DNA analysis of primary bone tumors: relationships between cellular DNA content and histopathologic classification // *Cancer* – 1984 – Vol. 53 – p. 129-136.

7. Богатырев В.Н. Значение количественных методов исследования (морфометрии, проточной цитофлуорометрии, сканирующей микрофотометрии) в клинической онкоцитологии // *Дисс.докт.мед. наук.* – 1991 – 230 с.

8. Николаева Т.Г., Добрынин Я.В., Басов Б.Н., и др. Проточная ДНК-цитометрия в прогнозировании течения рака молочной железы // *Вестник ОНЦ РАМН* – 1994 – 1 – с. 30-37.

9. Тайлаков Б.Б. Разработка методов лечения локализованной формы саркомы Юинга // *Дисс.докт.мед.наук – Москва – 1996 – 234 с.*

10. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to

standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N. Engl. J. Med.* – 2003 – Vol. 348 – P. 694–701

11. Arvand A, Denny CT. Biology of EWS/ETS fusions in Ewing's family tumors // *Oncogene* – 2001 – Vol. 20 – P.5747–54.

12. Rocchi A, Manara MC, Sciandra M, Zambelli D, Nardi F, Nicoletti G, et al. CD99 inhibits neural differentiation of human Ewing sarcoma cells and thereby contributes to oncogenesis. *J Clin Invest* 2010;120:668–80.

13. Avigad S, Cohen IJ, Zilberstein J, Liberzon E, Goshen Y, Ash S, et al. The predictive potential of molecular detection in the nonmetastatic Ewing family of tumors. *Cancer* 2004;100:1053–8.

14. Leon ME, Hou JS, Galindo LM, Garcia FU. Fine-needle aspiration of adult small-round-cell tumors studied with flow cytometry. *Diagn Cytopathol* 2004;31:147–54.

15. Соловьев Ю.Н. Новый взгляд на природу саркомы Юинга // *Вестник ОНЦ РАМН* – 1995 – №1 – с.3-6.

УДК: 616.33-006:616-076(048)

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Д.Бакиров¹, Б.Б.Тайлаков^{2,3}.
Национальный Центр Онкологии и Гематологии¹
Минздрава Кыргызской Республики, г.БИШКЕК
ГКП на ПХВ «Онкологический Центр» акимата г.Нур-Султан²
ТОО «Международный научно-образовательный центр
инновационной медицины»³, Казахстан

Аннотация. Изучение особенностей биологического поведения опухоли на ультраструктурном и геномном уровне в настоящее время является одной из наиболее актуальных задач современной онкологии. Основой для выделения клинически значимых молекулярных факторов послужило открытие наблюдаемых в процессе развития и прогрессии опухоли структурных и функциональных изменений онкогенов и генов-супрессоров. Особенности экспрессии кодируемых этими генами белков могут выявляться молекулярно-генетическими и иммуногистохимическими методами в клетках рака желудка и служат специфическими показателями биологической активности новообразования. Бесспорно, неопределима роль современной молекулярной биологии в уточняющей диагностике и подборе патогенетически

обоснованной терапии этой патологии.

Ключевые слова: рак желудка, молекулярная биология, иммуногистохимия, диагностика и лечение.

Түйіндеме: Ісіктің биологиялық жосығының ерекшеліктерін ультра құрылымдық және геномдық деңгейде зерттеу қазіргі онкологияның өзекті міндеттерінің бірі болып табылады. Клиникалық маңызды молекулалық ықпалдарды оқшаулауға негіз онкогендер мен супресор гендерінің құрылымдық және функционалдық өзгерістерінің дамуы мен өсу үрдісінде байқалған ашылулар болды. Осы гендермен кодталған ақуыздардың бейленелуінің ерекшеліктерін асқазан қатерлі ісігі жасушаларында молекулалық-генетикалық және иммуногистохимиялық әдістермен анықтауға болады және неоплазманың биологиялық белсенділігінің нақты көрсеткіштері ретінде қызмет етеді.

Қазіргі заманғы молекулалық биологияның осы патологияның патогенетикалық негізделген терапиясын анықтаудағы және таңдаудағы рөлі ерекше.

Түйін сөздер: асқазан қатерлі ісігі, молекулалық биология, иммуногистохимия, диагностика және емдеу.

Summary. Nowadays the study of the features of the biological behavior of a tumor at the ultrastructural and genomic levels is one of the most relevant tasks of modern oncology.

Discovering structural and functional changes of oncogenes and suppressor genes which were observed during the development and progression of the tumor is a base to allocate clinically significant molecular factors. The features of the expression of proteins encoded by these genes are able to reveal by molecular-chemical and immunohistic methods in stomach cancer cells and serve as specific indicative biological activities of a neoplasm. Certainly, the role of modern molecular biology for clarifying diagnosis and selection of pathogenetically targeted therapy of pathology is invaluable.

Keywords: stomach cancer, molecular biology, immunohistochemistry, diagnosis and treatment.

ВВЕДЕНИЕ

По данным мировой статистики (МАИР, ВОЗ) рак желудка является второй по значимости причиной смертности от онкологических заболеваний. Наиболее высокая (35-85 случаев на 100 тыс. населения) заболеваемость в Японии, Китае, Корее, странах Южной и Центральной Америки, а также в Восточной Европе. Мужчины заболевают примерно в 2 раза чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст старше 70 лет [1]. Хотя в большинстве стран в основных возрастных группах в последние десятилетия наблюдается постепенное снижение частоты заболевания раком желудка, абсолютный мировой показатель (более 1 млн. человек новых случаев в год) практически не меняется и является причи-

ной, по меньшей мере 750 тысяч случаев смерти в год во всем мире [1,2]. По сводным статистическим данным доля больных раком желудка в Кыргызстане с III и IV стадией составила соответственно 58.7 и 27.4%, а летальность на 1-м году после постановки диагноза - 76.6% [2].

В западноевропейских странах, в России большинство пациентов в момент обращения за медицинской помощью имеют местно-распространенный рак желудка: в Великобритании у 44% больных определялась глубина инвазии pT3, в Германии и США у 59% и 67% больных соответственно, в момент обращения диагностирована III или IV стадия заболевания. В условиях местной распространенности опухолевого процесса радикальность оперативных

вмешательств составляет примерно 50%, более того, 5-летняя выживаемость равна 30% вследствие развития локорегионарных рецидивов и системного прогрессирующего заболевания. При этом преобладают агрессивные морфологические формы РЖ (низкодифференцированная, перстневидноклеточная и муцинозная аденокарциномы), характеризующиеся инфильтративным ростом, ранней лимфогенной и перитонеальной диссеминацией и низкой резектабельностью [3,4]. Результаты лечения распространенных форм РЖ остаются неудовлетворительными: средняя продолжительность жизни больных после операции составляет 13—32 мес. [3,4], пятилетняя выживаемость — 10—26% [5]. Использование адъювантной химиотерапии и лучевой терапии, по данным большинства рандомизированных исследований, не приводит к достоверному улучшению отдаленных результатов лечения [4,5]. Становится очевидным, что при помощи комбинированного метода невозможно кардинально изменить существующие результаты лечения рака желудка, что делает актуальным поиск новых подходов к лечению данного заболевания.

В настоящее время проводится активный поиск дополнительных маркеров, которые предсказывают высокий риск опухолевой прогрессии. Правильная оценка биологических факторов, коррелирующих с метастатическим и инвазивным потенциалом опухоли, прогнозом заболевания и продолжительностью жизни пациентов, важна как при локализованных, так и при местно-распространенных и диссеминированных формах рака желудка [5].

Цель исследования: на основе критического анализа литературных данных оценить роль молекулярно-генетических и иммуногистохимических методик в диагностике и лечении больных раком желудка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на основе анализа литературных источников,

по ключевым словам, на русском и английском языках на международные электронные базы данных таких как, Web of Science, PubMed, Scopus, eLibrary и Google Scholar, а также изучена русскоязычная периодика по данной тематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование особенностей биологического поведения опухоли является в настоящее время одной из наиболее актуальных задач онкологии. Основой для выделения клинически значимых молекулярных факторов послужило открытие наблюдаемых в процессе развития и прогрессии опухоли структурных и функциональных изменений онкогенов и генов-супрессоров. Особенности экспрессии кодируемых этими генами белков могут выявляться иммуногистохимическими методами в клетках рака желудка и служить специфическими показателями биологической активности раковых клеток. [6,7,8,9,10]

В литературе описаны данные об экспрессии иммуногистохимических маркеров (E-cadherin, cegB-2 (HER-2/neu), MMP-2, MMP-9, p53 и др.) при различных локализациях опухолей [12,13,14,15]

Некоторые исследования подтверждают независимую прогностическую ценность экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток, E-кадгерина, зон ядрышкового организатора, васкуляризации опухоли, эндотелиального фактора роста сосудов, коррелирующих с повышенной биологической агрессивностью рака желудка [16,17,18,]. Важное прогностическое значение имеет определение индекса апоптоза в опухолевой ткани. Пятилетняя выживаемость больных с высокими значениями данного показателя составляет 82%, у пациентов с низкими его значениями — 60% [7,16,18].

Эпителиальный кадгерин (E-кадгерин; кодируемый CDH1) относится к семейству классических кадгеринов. Это трансмембранный гликопротеин, который

экспрессируется в различных тканях и играет роль в Ca^{2+} -зависимой межклеточной адгезии. Изначально был описан как молекула клеточной адгезии в печени кур, и как увоморулин у мышей. Назван E-кадгерином Такеичи и коллегами в начале 1980-ых годов [19,20].

Его роль – обеспечение нормальной архитектуры эпителиальных клеток и формирование тканей. Помимо этого, он выступает в роли гена-супрессора при опухолевом росте и опухолевой прогрессии. Клетка-клеточная адгезия – необходимое условие для поддержания взаимосвязи между клетками и сохранения структуры ткани. Также, это имеет большое значение в процессах туморогенеза. E-кадгерин обеспечивает клетка-клеточный контакт на базально-боковых поверхностях и является отличительным признаком слоев эпителиальных клеток [20,21,22]. Многие исследования рака желудка были сосредоточены на семейных случаях и на ассоциированных с ними генетическими мутациями. CDH1 мутации наиболее часто встречаются при диффузном раке желудка, регистрируясь в 50% наблюдений. Повреждения CDH1, включая ЛОН, точечные мутации и гиперметилирование наблюдается в 29% случаев рака желудка без семейной истории [23]. Случаи структурным повреждением CDH1 демонстрируют худшие показатели выживаемости [14]. Снижение уровня E-кадгерина так же коррелирует с большей частотой смертности от инвазий, метастазов в лимфатические узлы и увеличения стадии заболевания [5]. Согласно данным, в некоторых семьях с предрасположенностью к раку желудка, E-кадгерин играет важную роль опухолевого супрессора, предотвращая развитие заболевания.

Ядерный антиген пролиферирующих клеток. Определение клеточной пролиферативной активности клеток дает важную информацию относительно диагностики и прогноза некоторых типов опухолей. Усиление клеточного деления может

быть одним из первых индикаторов опухолевой трансформации, что приведет к развитию рака. Актуальным на данный момент является иммуногистохимический анализ белков, которые экспрессируются во время клеточного цикла. Одними из таких белков являются ядерный антиген пролиферирующих клеток (PCNA) и tumor protein 53 (p53) [13,24]. Белок PCNA впервые выделен К. Miyachi et al. в 1978 г. из сыворотки крови больных системной красной волчанкой [8]. PCNA осуществляет прямую роль в синтезе ДНК, действует как координатор множества различных функций, включая репарацию ДНК, предупреждение ДНК от повреждений, участие в контроле клеточного цикла, сборке хроматина. Несмотря на то, что PCNA – это ядерный белок, некоторые работы рассматривают возможность действия PCNA в цитоплазматическом и внеклеточном пространстве, где он влияет на апоптоз [10] и гликолиз [11]. Возможно, PCNA может служить маркером для определения степени агрессии опухолевого процесса, в частности, при раке желудка.

Белок p53 открыт в 1979 г. D. Lane и L. Crawford. Этот белок кодирует ген *tp53*, который обозначается как ген опухолевой супрессии. Этот ген может мутировать и вызывать различные опухоли. В здоровых клетках белок p53 быстро распадается и не может быть определен иммуногистохимически. Мутации гена p53 повышают стабильность кодируемого белка [13], поэтому белок p53 удобно изучать в опухолевых клетках. Кроме того, считают, что положительная иммуно-гистохимическая реакция на белок p53 обусловлена обнаружением именно мутантного протеина p53. К. Maedera et al. (1994) исследовали пролиферативную активность злокачественных опухолей желудка с использованием иммуногистохимических маркеров PCNA и индекса пролиферативной активности Ki-67 [18]. При этом авторы показали, что у пациентов с инвазией опухоли в мышечном слое показатели PCNA были значительно выше,

чем при инвазии опухоли в слизистом и подслизистом слоях. Кроме того, показатели маркера PCNA становились выше с увеличением стадии опухолевого процесса. Также в ряде исследований показано, что высокие показатели экспрессии Ki-67 и PCNA при раке желудка с метастазами в регионарные лимфатические узлы [16,25,32].

Эпидермальный фактор роста относится к группе ростовых факторов, участвующих в механизмах контроля инвазии, неоваскуляризации и пролиферации опухолей. Наряду с другими онкогенами, супрессорными генами и секреторными белками он является перспективным маркером биологического поведения опухоли. Факторы роста стимулируют рост и пролиферацию клеток путем активации специфических рецепторов на их поверхности, что приводит к генерированию рецептором митогенного сигнала [11]. Онкоген HER2 (erbB-2) был первоначально идентифицирован в опухолях молочной железы. Амплификация и гиперэкспрессия данного гена является относительно специфическим событием для карцином молочной железы и практически не встречается в опухолях других локализаций. Рак желудка представляется одним из немногих исключений: активация HER2 отмечается примерно в 10-15% злокачественных новообразований этого органа и коррелирует с агрессивным течением заболевания [11]. По данным разных авторов при раке желудка гиперэкспрессия белка и амплификация гена HER2 выявляются в 9–38% случаев [26,27,28,33]. Гиперэкспрессия HER2 является фактором неблагоприятного прогноза. По данным разных исследований, амплификация гена HER2 у больных РЖ коррелирует с низкими показателями общей выживаемости [29,30,34]. В исследовании D.Park и соавт. 5-летняя выживаемость радикально оперированных больных раком желудка с HER2-положительным статусом опухоли составила 21% и была в 3 раза ниже данного показателя при HER2-отрицательном статусе опухоли

(63%, $p < 0,05$) [31]. Для оценки HER2-статуса при раке желудка используют методики, принятые при РМЖ (ИГХ, флюоресцентная гибридизация *in situ* — FISH), однако опухоли желудка отличаются более высокой частотой неполного мембранного окрашивания при ИГХ по сравнению с опухолями молочной железы. Иммуногистохимическое определение HER2-статуса является валидированным методом.

В настоящее время принято считать, что пациентам с ErbB-2/HER2-положительными опухолями следует рекомендовать более интенсивные режимы химиотерапии, чем без повышенной экспрессии этого онкогена. Особый интерес исследование продукции этого рецептора стало вызывать после появления препарата герцептин (трансзумаб), представляющего собой гуманизированные антитела к HER2, и необходимости индивидуализации назначения этого препарата. В ряде исследований продемонстрировано беспрецедентное увеличение медианы общей выживаемости больных HER2-положительным распространенным раком желудка и пищеводно-желудочного перехода. Исследование было разработано для оценки эффективности и безопасности Герцептина в комбинации со стандартной химиотерапией в 1-й линии лечения HER2-положительного распространенного рака желудка и пищеводно-желудочного перехода. Герцептин в сочетании с химиотерапией достоверно увеличивает медиану общей выживаемости (до 16 мес.) всех пациентов с HER2-положительным статусом опухоли (ИГХ3+ и/или FISH+)[5,32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературных источников доказывает, что достижения в молекулярной биологии последних десятилетий оказали огромное влияние в понимании природы инициализации и прогрессирования злокачественных образований, в том числе и при раке желудка. Изучение экспрессии иммуногистохимических маркеров рака желудка

может быть важным для лучшего понимания течения и прогнозирования заболевания, в основе которых находится комплекс генетических нарушений, определяющих свойство неконтролируемого роста и способность к метастазированию. Дальнейшее изучение этой проблемы позволит улучшить результаты комплексного лечения рака желудка, как при ранних, так и местно-распространенных, диссеминированных ее формах.

Литература

1. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний // *Канцерогенез. М.: Научный мир.* - 2000. - С. 26–30.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2014 г. // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН* - 2015.- №3 - С. 11-16.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // *Современная онкология.* - 2000. - Т. 2, № 1.- С. 4–10.
4. Ена И.И., Шаназаров Н.А. Современные подходы к хирургическому лечению рака желудка // *Фундаментальные исследования.* - 2011 –N 10(часть 1) *Медицинские науки* - С. 15 - 21.
5. Зенюков А.С. Клинико-морфологические и иммуногистохимические факторы прогноза при раке желудка // *Автореферат дисс.к.м.н.* - М. - 2011.- 37 с.
6. Лазарев А. Ф. Экспрессия Ki-67 и p53 при дисплазии и раке желудка // *Архив патол.* — 2006. -Т. 68, №3.-С. 6-10.
7. Белявская В.А., Вардосанидзе В.К., Смирнова О.Ю., Каракин е.И., Савкин И.В., Гервас П.А., Чердынцева Н.В., Воевода М.И. Генетический статус p53 при раке желудка: соматические мутации и полиморфизм кодона 72 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* - 2006- № 2.- С. 205–209.
8. Белковец В, Ф., Решетников О.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Рак желудка: Современные молекулярно-генетические данные // *Сибирский онкологический журнал.*- 2014 -№2 – С. 115-119.
9. Георгиев Г.П. Механизмы образования раковых клеток. Как нормальная клетка превращается в раковую // *Соросовский образовательный журнал.* – 1999. – № 4. – С. 17–22.
10. Луд А.Н, Вахабова Ю.В., Семенов Н.Н., Ганьшина И.П., Степанова Е.В. Значение HER-2/NEU при раке желудка // *Современная онкология.* - 2010. – С. 17-21.
11. Пивень Н.В., Бураковский А.И. Прохорова В.И., Красный С.А. Шишло Л.М. Эпидермальный фактор роста и его рецепторы как перспективные клинико-диагностические и прогностические маркеры онкопатологии // *Онкологический журнал.* – 2014 - Т.8., №1 (29) –С. 28-32.
12. Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С., Букурова Ю.А., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка // *Сибирский онкологический журнал.* – 2017 – N. 3 – С. 25-31.
13. Чанг В.Л, Иванников Ф.Ф., Булычева, Огнерубов А. Роль пролиферирующего ядерного антигена и p 53 в опухолевом процессе при раке желудка. // *Н. Вестник ТГУ.* – 2015 - т.20, вып.1. – С. 58-61.
14. Lazar D., Taban S., Ardeleanu C., Dema A., Sporea I., Cornianu M., Vernic C. The immunohistochemical expression of E-cadherin in gastric cancer; correlations with clinicopathological factors and patients survival// *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2008 - Vol.49(4) - P. 459-67.
15. Roukos D.H. // *Cancer Treat. Rev.* —2000. —V.26. —P.243—255.
16. Matturri L., Biondo B., Cazzulo A. et al. // *Anticancer Res.* —1998. —V. 18, N 4B. —P.2819-2825.

17. Tao K., Chen D., Tian Y. et al. // *J. Tongji Med. Univ.* — 2000. — V. 20. — P.222—224.
18. Maedera K., Chung Y., Onoda N. et al. *Proliferating cell nuclear antigen labeling index of preoperative biopsy specimens in gastric carcinoma with special reference to prognosis* // *Cancer*. - 1994. - Vol. 73 (1). P. 528-533.
19. Schmalhofer O., Brabletz S., Brabletz T. *E-cadherin, β -catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer* // *Cancer Metastasis Rev.* - 2009 – Vol.28-P. 151–66.
20. Berx G., Staes K., van Hengel J., et al. *Cloning and characterization of the human invasion suppressor gene E-cadherin (CDH1)* // *Genomics* – 1995; 26:281-9
21. Shapiro L., Fannon A.M., Kwong P.D. et al. *Structural basis of cell-cell adhesion by cadherins* // *Nature* - 1995 ;374:327–37.
22. Yap A.S., Niessen C.M., Gumbiner B.M. *The juxtamembrane region of the cadherin cytoplasmic tail supports lateral clustering, adhesive strengthening, and interaction with p120ctn* // *J. Cell. Biol.* - 1998 – Vol. 141- P. 779–89.
23. Nollet F., Kools P., van Roy F. *Phylogenetic analysis of the cadherin superfamily allows identification of six major subfamilies besides several solitary members* // *J. Mol. Biol.*- 2000-Vol. 299- P. 551–72.
24. Ogden G., Chisholm D., Kiddie R., Lane D. *P53 protein in odontogenic cysts: increased expression in some odontogenic keratocysts* // *J. Clin. Pathol.* - 1992. - Vol. 45 (11). - P. 1007-1010.
25. Joo Y.E., Chung I.-J., Park Y.K. et al. *Expression of Cyclooxygenase-2, p53 and Ki-67 in gastric cancer* // *J. Korean Med. Sci.* - 2006. – Vol. 21(5). - P. 871-876.
26. Kameda T., Yasui W., Yoshida K. et al. *Expression of ERBB2 in human gastric carcinomas: relationship between p185ERBB2 expression and the gene amplification* // *Cancer Res.* – 1990 – Vol. 50 – P. 8002–9.
27. Jain S, Filipe M, Gullick W et al. *C-erbB-2 proto-oncogene expression and its relationship to survival in gastric carcinomas: an immunohistochemical study on archival material* // *Int. J. Cancer* - 1991 – Vol. 48 – P. 668–71.
28. Lee E., Cibull M., Strodel W. et al. *Expression of HER-2/neu oncoprotein and epidermal growth factor receptor and prognosis in gastric carcinoma* // *Arch Pathol. Lab. Med/* - 1994 – Vol. 118 – P. 235–9.
29. Yonemura Y., Ninomiya I., Oyohama S. et al. *Expression of cerbB-2 oncoprotein in gastric carcinoma* // *Cancer* – 1992 – Vol. 67 – P. 2914–8.
30. Ohguri T., Sato Y., Koizumi W. et al. *An immunohistochemical study of c-erb B-2 protein in gastric carcinomas and lymph-node metastases: is the c-erbB-2 protein really a prognostic indicator?* // *Int. J. Cancer* - 1993 – Vol. 53 – P. 75–9.
31. Park D et al. *HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer* // *Dig. Dis. Sci.* - 2006 – Vol. 51 – P. 1371–9.
32. Miyachi K., Fritzler M.J., Tan E.M. *Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells* // *J. Immunol.* - 1978.- V. 121 (6).- P. 2228-2234.
33. Naryzhny S., Lee H. *Proliferating cell nuclear antigen in the cytoplasm interacts with components of glycolysis and cancer* // *FEBS Lett.* - 2010.- V. 584 (20). - P. 4292-4298.
34. Blaschuk OW, Sullivan R, David S, et al. *Identification of a cadherin cell adhesion recognition sequence* // *Dev. Biol.*- 1990-Vol. 139 – P. 227–9.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

Т.Д.Сатыбалдиев^{1,2}, К.И.Долженко¹, Н.Н.Джариев², Т.С. Ерубаетов², Д.М.Акашева².

¹ Кафедра хирургических болезней №1, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация.

² Мангистауский областной онкологический диспансер, Актау, Казахстан.

Аннотация. Метастазы в шейных и надключичных лимфатических узлах после хирургического лечения рака пищевода встречаются от 7% до 12%. В настоящее время не разработана определенная тактика лечения данного контингента больных. После классического дистанционного облучения лимфоузлов шеи 25 пациентам выполнена лимфодиссекция шеи. Заслуживает внимания продолжительность жизни 25 больных, перенесших комбинированное лечение по поводу рецидивов рака пищевода в лимфатических узлах шеи: 2-х летний рубеж, пережили 10 (40 %) из 25 больных, а три года прожили 5 (20,0 %).

Ключевые слова: метастазы, шейные лимфоузлы, лучевая терапия, лимфодиссекция.

Summary. Metastases in cervical and supraclavicular lymph nodes after surgical treatment of cancer of esophagus are found in 7-12 per cent of cases. Following classical cervical lymph nodes teleirradiation 25 patients underwent cervical node dissection. Special mention should be made of the life expectancy of 25 patients who underwent the combined therapy for esophageal cancer recurrence in cervical lymph nodes: 10 (40%) of 25 patients survived two-year limit and 5 (20.0%) have been living for three years.

Keywords: metastases, cervical lymph nodes, radiotherapy, lymph node dissection.

Түйіндеме: өңеш қатерлі ісігін хирургиялық емдеуден кейін бұғана және мойын лимфалық түйінділерінің метастаздарында 7%-дан 12%-ға дейін кездеседі. Мойын лимфалық түйіндерін классикалық қашықтықтан сәулелендіруден кейін 25 пациентке мойын лимфодиссекциясы жасалды. Мойын лимфалық түйіндерінде өңеш қатерлі ісігі қайталануы бойынша біріктірілген ем алған 25 науқастың өмір ұзақтығы назарға лайық: 25 науқастан 10 (40%) науқасы 2 жылдық межеден артық өмір сүрді, ал 3 жылды өмір сүргендер саны 5 (20,0%).

Түйін сөздер: метастаздар, мойын лимфалық түйіндері, сәуле терапиясы, лимфодиссекция.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время спорным остается вопрос об определении оптимальной лечебной тактики при рецидиве рака пищевода с локализацией в лимфоузлах шеи.

Литературные данные говорят о разнообразии лимфогенного метастазирования рака пищевода, о возможности нарушения последовательности его метастазирования, и о том, что отнесение лимфатических уз-

лов к тому или иному этапу метастазирования является чисто условным. Поэтому для рака грудного отдела пищевода пока остается открытым вопрос об удалении в одном блоке надключичных и шейных лимфатических узлов.

Часть авторов считает, что это регионарные лимфатические узлы и призывает к их обязательному удалению выполнением билатеральной шейно-надключичной лим-

фодиссекцией [3F] [1,2]. Другие удаляют надключичные лимфатические узлы только при явном метастатическом поражении [3,4]. Недостатками одномоментной 3-х зональной лимфодиссекции является: 1) травматичность операции и ее продолжительность; 2) неудовлетворительные непосредственные результаты – послеоперационная летальность составляет от 18,5 до 26,6%; 3) невысокая 3х-летняя и 5-летняя продолжительность жизни (14% и 6%, соответственно) [5].

Другие авторы рассматривают эти лимфатические узлы как отдаленные и не рекомендуют оперировать таких больных, проводя только дистанционную лучевую терапию. К сожалению, непосредственный клинический эффект лучевой терапии составляет не более 20%, а одногодичный рубеж переживает только 5% пролеченных больных [6,7].

Наличие метастазов рака пищевода в лимфатических узлах шеи не всегда служит признаком безнадежного состояния пациента. Выявление рецидивов или отдаленных метастазов рака пищевода позволяет в ряде случаев осуществить повторное

лечение, положительный эффект которого может оказаться достаточно стойким. Подобные метастазы трактуются клиницистами как отражение обширной лимфогенной диссеминации. Для рака желудка это, несомненно, так, но при раке пищевода такое положение, по-видимому, не всегда верно. Немногочисленные собственные наблюдения авторов и данные мировой литературы дают основание считать метастазы в шейных лимфатических узлах при раке пищевода условно регионарными.

Цель исследования – улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения рецидивов рака пищевода широким внедрением комбинированного лечения без проведения профилактической билатеральной шейно-надключичной лимфодиссекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено комбинированное лечение 25 больных с рецидивами рака грудного отдела пищевода в шейных и надключичных лимфатических узлах в отдаленном послеоперационном периоде (рис 1).

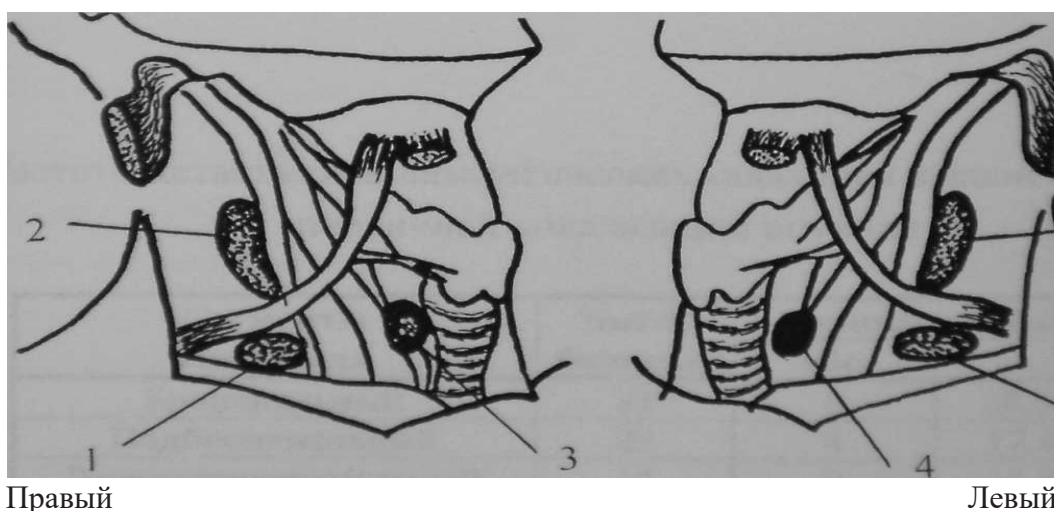


Рис. 1- Локализация рецидивов заболевания в лимфатических узлах шеи (1 - надключичные лимфатические узлы; 2- латеральные шейные лимфатические узлы; 3 - глубокие шейные лимфатические узлы, 4 – шейные околопищеводные лимфатические узлы)

На первом этапе комбинированного лечения проводилась дистанционная лучевая терапия на гамма-терапевтической установке «Рокус-М». В зону облучения входили лимфатические узлы шеи, пораженные метастатическим процессом, а также зоны регионарного метастазирования.

Облучение паратрахеальных, шейных околопищеводных и надключичных лимфатических узлов с обеих сторон проводили одним блоком с открытого переднего фигурного поля, защита гортани осуществлялась свинцовым блоком. Лучевая терапия проводилась в режиме расщепленного курса РОД – 2Гр. ежедневно, 5 раз в неделю до СОД 40-46 Гр., с учетом состояния больного.

Глубокие шейные и шейные латеральные лимфатические узлы облучали с двух противоположных полей с использованием выравнивающих клиньев и с защитой позвоночника. Режим фракционирования устанавливался с учетом степени распространенности процесса и общего состояния больного. Суммарная очаговая доза составляла 40-46 Гр.

Помимо классического фракционирования, учитывая разную скорость репарации лучевого поражения в опухоли и нормальных тканях, у четырех больных мы использовали методику многократного дробления суточной дозы и подведения ее с интервалом в 4-6 часов (гиперфракционирование). Данная методика позволяет увеличить дозу на опухоль в пределах 10 % безопасности повреждения здоровых тканей.



Рис.2 Метастазы рака пищевода

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы считаем нецелесообразным выполнять профилактическую билатеральную шейно-надключичную лимфодиссекцию, учитывая низкую частоту метастазирования в шейные лимфоузлы от 7% до 12% и высокий процент послеоперационных осложнений после 3х зональной лимфодиссекции [8,9].

Непосредственный положительный эффект после лучевого лечения был достигнут у 10 (40 %) из 25 больных:

- частичная регрессия опухоли - у 8 (33,3 %)
- полная регрессия опухоли - у 2 (8,4 %).

Через 2-3 недели после купирования лучевых реакций приступали к хирургическому лечению. В среднем, интервал между возникновением рецидива заболевания и моментом радикального хирургического вмешательства составил 2-2,5 месяца.

Стандартными операциями с целью удаления метастатических узлов шеи являются фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи (ФФИК) и операция Крайля. Показанием к выполнению ФФИК шеи было наличие смещаемых, изолированных, не спаянных с анатомическими образованиями шеи метастатических лимфатических узлов. Операцию Крайля производили при множественных метастазах в лимфатические узлы шеи или при метастазах в лимфатические узлы шеи с ограниченной смещаемостью, спаянных с анатомическими образованиями шеи (рис 2, 3).



Рис.3 Операция Крайля в лимфоузлы шеи

В статье не приводится описание техники операций Крайля и ФФИК, поскольку они достаточно подробно изложены в медицинских атласах и руководствах. Но необходимо отметить, что при выполнении этих операций авторы статьи не удаляли содержимое поднижнечелюстного треугольника и не производили резекцию околоушной железы [10].

Заслуживает внимания продолжительность жизни 25 больных, перенесших комбинированное лечение по поводу рецидивов рака пищевода в лимфатических узлах шеи: 2-х летний рубеж пережили 10 (40 %) из 25 больных, а три года прожили 5 (20,0 %) больных. Существенно то, что все больные, начиная с 3 дня после операции и до последних дней своей жизни, свободно принимали пищу естественным путем, прибавляя в массу тела, а отдельные больные поправились на 5 кг.

Приводим описание одного из клинических случаев:

Больной К., 54 года, история болезни 12/874, поступил в отделение торакальной хирургии Западно-Казахстанского ООД 14.07.2012 г. с жалобами на наличие опухолевидного образования в левой надключичной области. Анамнез заболевания – в течении 1 месяца. В 2011 г. 23 ноября произведена резекция пищевода типа Льюиса по поводу рака бронхиального сегмента пищевода III ст.

При поступлении: общее состояние удовлетворительное, в левой надключичной области определяется увеличенный, подвижный, лимфатический узел не спаянный с кожей и соседними анатомическими структурами. Произведена пункционная биопсия лимфатического узла. Цитологическое заключение 2012/4431-8: метастаз плоскоклеточного рака. При рентгенологическом, эндоскопическом, ультразвуковом исследовании признаков метастазирования в другие органы не выявлено. Произведена дистанционная гамма-терапия на область метастатического узла и зоны регионарного

метастазирования в режиме классического фракционирования: по 2 Гр. в течении 5 дней до СОД - 46 Гр. Через две недели после облучения, 10.12.2012г. произведено ФФИК шеи слева. Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение 2012/1256: метастаз эпидермоидного рака без ороговения с явлениями лучевого патоморфоза II степени. Больной выписан в удовлетворительном состоянии. В момент последнего осмотра больного 27.06.16 данных за прогрессирование заболевания нет.

ВЫВОДЫ

Таким образом, наличие метастазов рака пищевода в лимфатических узлах шеи не всегда служит признаком безнадежного состояния пациента. При раннем распознавании рецидивов и комбинированном их лечении можно достигнуть значительного улучшения отдаленных результатов. Данный способ лечения может быть использован в специализированных онкологических учреждениях.

Литература

1. Столяров В.И., Довгалюк А.З. Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения рака внутригрудного отдела пищевода // *Вест. хирургии.* – 1992. – Т. 149, № 11-12. – С. 299-303.
2. Медведев К.В. *Современные подходы к лечению рака пищевода у больных пожилого и старческого возраста: дис. ... док. мед.наук.* - М., Санкт Петербург, 2014.
3. Yamamoto Michinori., Hamashita Matsabara., Toshiki., Deda Mamoru. *Postoperative radiotherapy for thoracic esophageal carcinoma // Nihon gan chiryo gakkaiishi [J. Jap. Soc. Cancer Ther.].* – 1995. – Vol. 30, № 2. – P. 327.
4. *ESMO Upper Gastrointestinal Cancers Guidelines 2014 // Ann Oncol.* – 2013. – Vol. 24 (Suppl). – P. vi57-63
5. *American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual.* – 7th

ed. / eds. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al. New York: Springer; 2009.

6. Murphy B.A. Carcinoma of the head and neck // In: Handbook of cancer

Chemotherapy / eds. Skeel R.T., Khleif S.N. – 8th ed. – Lippincott Williams & Wilkins, 2011. – P. 63-69.

7. Langer M., Choi Noah C., Orlow E. et al. Radiation therapy alone or in combination with surgery in the Treatment of carcinoma of the esophagus // Cancer. – 1986. – Vol. 58, №

6. – P. 1208-1213.

8. Kato H., Tachimori Y., Watanabe H. u др. Lymph node metastasis in thoracic esophageal carcinoma III // Surg. Oncol. – 1991. – Vol. 48, №2. – P. 106-111.

9. Kato H., Tachimori Y., Watanabe H. et al. Superficial esophageal carcinoma. Surgical treatment and the results // Cancer. – 1990. – Vol. 66, № 11. – P. 2319-2323.

10. Луттман И. Атлас хирургических операций. Рипол Классик; 1970

УДК 616-006.04

ОПЫТ РАБОТЫ В ОТДЕЛЕНИИ ТЕРАПИИ И ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ НА БАЗЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА ГОРОДА НУР-СУЛТАН

Тулeутaев М.Е., Мустафина Б.К., Кожaгaлиева С.К., Жаппаров Е.И., Абдурахманов Ф.У.
Многопрофильный медицинский центр (ММЦ) акимата
г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Аннотация. В статье представлена информация за период с 2015 по 2020г. с показателями работы отделения терапии и паллиативной помощи, включая нозологические формы, процентное соотношение больных, возрастные группы и объем оказываемой помощи пациентам.

Ключевые слова: Статистика отделения терапии и паллиативной помощи, симптоматическое лечение.

Түйіндеме. НҰР-СҰЛТАН ҚАЛАСЫ БОЙЫНША КӨПСАЛАЛЫ МЕДИЦИНА ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ТЕРАПИЯ ЖӘНЕ ПАЛЛИАТИВТІ КӨМЕК БӨЛІМШЕСІНІҢ ЖҰМЫС ТӘЖІРИБЕСІ. Тулеутаяев М.Е., Мустафина Б.К., Кожгаалиева С.К., Жаппаров Е.И., Абдурахманов Ф.У. Мақалада 2015 жылдан бастап 2020 жылға дейінгі кезеңдегі нозологиялық нысандарды, науқастардың пайыздық қатынасын, жас топтары мен пациенттерге көрсетілетін көмек көлемін қоса алғанда, терапия және паллиативтік көмек бөлімшесінің жұмыс көрсеткіштерімен ақпарат ұсынылған.

Түйін сөздер: Терапия және паллиативтік көмек бөлімшесінің статистикасы, симптоматикалық емі.

Summary. WORK EXPERIENCE IN THE DEPARTMENT OF THERAPY AND PALLIATIVE CARE ON THE BASIS OF THE MULTIDISCIPLINARY MEDICAL CENTER OF NUR-SULTAN. Tuleutayev M.E., Mustafina B.K., Kozhagaliyeva S.K., Zhapparov E.I., Abdurakhmanov F.U. The article presents information for the period from 2015 to 2020 with the indicators of the department of therapy and palliative care, including nosological forms, the percentage of patients, age groups and the amount of care provided to patients.

Keywords: Statistics of the department of therapy and palliative care, symptomatic treatment.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Опухоль – одна из наиболее трудных и значимых вопросов в медицине.

Злокачественные новообразования продолжают оставаться всемирной проблемой, так как объединяет медицинские, социальные, биологические, демографические, технические, экономические и другие вопросы, которые первично или косвенно связаны с ростом показателей заболеваемости. Количество больных с четвертой стадией злокачественных новообразований складывается как из первично выявленных, так и из рецидивирующих заболеваний с метастазированием. Опухоль по-прежнему занимает одно из первых мест по смертности населения многих стран мира. Высокие показатели летальности, в первую очередь, связаны с поздним обращением пациентов к врачу из-за отсутствия ранних патогномичных симптомов у больных раком легкого, пищевода, желудка и урогенитальной сферы. Важным моментом представляют последние месяцы, недели и дни жизни онкологического больного, так как данное состояние сопровождается тяжелыми физическими и психическими страданиями самого пациента и его близких людей. На первое место выступает применение адекватного обезболивания, которое уменьшит мучения на неопределенный период времени, что в какой-то степени облегчит данные страдания. В настоящее время в Казахстане существуют специализированные учреждения для оказания паллиативной помощи онкологическим больным.

Слово «паллиативный» происходит от латинского слова *pallium*, что означает «плащ» или «покрывало, покров». Таким образом, при оказании паллиативной помощи симптомы как бы «покрываются» разными видами лечения, основная цель которой заключается в обеспечении комфортного состояния пациента. Люди могут жить с неизлечимым, прогрессирующим и в конечном счете смертельным заболеванием в течение многих лет, и потребность в

паллиативной помощи нельзя ограничить строгими временными рамками.

Паллиативная помощь — это такая помощь, при которой физическим, психологическим, социальным и духовным потребностям пациента придается одинаковое значение и подчеркивается неразрывная связь между ними.

Чрезвычайно важным является не только медицинские, но и социальные, духовные и психологические аспекты оказания паллиативной помощи больным и их семьям.

Паллиативная помощь, позволяющая оптимизировать качество жизни пациентов и их родственников, должна получить свое дальнейшее развитие в структуре здравоохранения.

Основными направлениями при оказании паллиативной помощи – это не только уменьшение страданий пациентов с помощью лекарственных средств, но и адекватная психологическая помощь, социальная поддержка, общение с родственниками, позволяющие подготовить членов семьи к неизбежному финалу.

Паллиативная помощь (ПП) применяется для тяжелых онкологических больных, однако не излечивает пациента. Приблизительно половина больных с впервые обнаруженным диагнозом злокачественной опухоли имеют III-IV-ю стадии заболевания. Основная цель данной работы – улучшить качество жизни и общее состояние пациентов IV клинической группы, купировать боли и смягчить другие, беспокоящие больного симптомы, оказать психологическую помощь и духовную поддержку пациенту, а также провести последние этапы жизни без мучений и страданий, обеспечить меры оказания помощи семье больного на период его болезни, а также во время его смерти.

Пациенты, получающие курсы лечения от онкологических заболеваний, имеют право на паллиативную помощь. Активная паллиативная помощь способна облегчить проявления рака – боль, тошноту, рвоту, общую слабость, и это лишь некоторые из симпто-

мов, которые можно временно уменьшить.

Пациенты с сердечной недостаточностью могут испытывать боль в груди, отеки и одышку, с печеночной недостаточностью – боли в животе, отек, кожный зуд и тошноту, с дыхательной недостаточностью – одышку, отеки. Есть возможность уменьшить данные патологические проявления и улучшить качество жизни.

Прежде чем приступить к паллиативной помощи, изучается состояние пациента и оцениваются все возможности. Во многих случаях пациенты и их родственники не знают, что такое паллиативная помощь и теряют надежду. Для этого ведется беседа, максимально информируя их. Рекомендуются начинать симптоматическое лечение, говоря, что даже на завершающих стадиях болезни есть шанс продолжить нормальную полноценную жизнь.

Основное отличие этого метода лечения в том, что пациенту уделяется особое внимание. Это связано с тем, что его личностные черты, связанные со стрессом, социальными потребностями, духовными потребностями, находятся под пристальным наблюдением врачей паллиативной помощи. Все это важнее болезни. Как известно, если пациент теряет надежду и страдает от тяжелого горя, его физическое состояние ухудшается, врачи паллиативной помощи сначала стараются быть опорой пациента и оставаться с ним на всю оставшуюся жизнь.

Кроме того, врач старается наблюдать за родственниками и близкими пациента, так как в такое тяжелое время на состояние больного также влияют окружающие. Нуж-

но научить заботиться и оказывать необходимую помощь. В этом случае очень важна поддержка психологов и социологов.

Паллиативная помощь не лечит данную патологию, но может значительно улучшить качество жизни пациента. После проведенного симптоматического лечения у многих пациентов отмечается положительная динамика с улучшением общего состояния.

Основные задачи паллиативной помощи:

1. Облегчить боль и другие причиняющие страдания симптомы болезни.
2. Оказание психологической и духовной помощи пациентам
3. Решение проблем медицинской биоэтики.

ЦЕЛЬ.

Основная цель нашей работы - улучшить качество жизни и общее состояние пациентов четвертой клинической группы, без труда и боли провести последние этапы жизни.

Показатели работы. Отделение терапии и паллиативной помощи (ОТиПП) развернуто с 01.10.2010 г. на 36 коек на базе онкологического диспансера. Отделение предназначено для оказания специализированной паллиативной помощи больным с онкологическими заболеваниями, симптоматического лечение больным с III-IV стадией рака, а также инкурабельным пациентам. Нами проведен анализ работы отделения терапии и паллиативной помощи на базе многопрофильного медицинского центра для больных раком в период с 2015 по 2020 годы.

Таблица №1

Показатели работы отделения терапии и паллиативной помощи 2015-2020годы.

№	Показатели	2015г	2016г	2017г	2018г	2019г	2020г
1	Коечный фонд	30	30	30	38	38	38
2	Пролечено больных	834	806	880	786	844	660
3	Проведено койко-дни	8367	8328	8917	7991	7976	5493
4	Среднее пребывание	9,9	10,3	9,98	10,0	9,0	8,3
5	Умерло больных	23	32	50	40	39	32
6	% летальность	2,7%	3,9%	5,6%	5,0%	4,6%	4,8%

По данным анализа с 2015 по 2020 год количество пациентов, получавших лечение в отделении терапии и паллиативной помощи, постоянно менялось. Согласно анализу

исследования установлено, смертность за 5 лет в процентном соотношении составила: 2015г - 2,7%, 2016г - 3,9%, 2017г - 5,6%, 2018г - 5,0%, 2019г - 4,6%. 2020г – 4,8%

Таблица №2

Структура нозологии

Нозология	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Итог
ЗНО пищевода С15	24	48	34	35	35	40	216
ЗНО желудка С16	117	146	120	136	150	99	768
ЗНО кишечника С18-21	82	102	106	68	93	64	515
ЗНО печени, желчный пузырь С22	35	27	18	22	45	25	172
ЗНО поджелудочной железы С25	45	45	55	32	41	32	250
ЗНО трахеи, бронхит, легких С33-34	117	108	82	112	104	115	638
ЗНО кожи, мягких тканей С43-49	6	8	18	20	32	17	101
ЗНО молочной железы С50	102	71	92	97	86	76	524
ЗНО костно мышечной системы С40-41	12	4	3	3	4	3	29
ЗНО вульвы, шейки матки, тела матки, яичника С51-56	42	44	66	66	74	76	368
ЗНО предстательной железы, яичка, почки С61-64	20	15	25	50	52	46	208
ЗНО мочевого пузыря С67	11	14	18	16	15	6	80
ЗНО глаза, головного мозга С69-79	-	-	-	50	40	31	121
Итог	613	632	637	707	771	630	3990

По данным таблицы 2015 г по 2020 г по заболеваемости на первом месте рак желудка на втором месте поражение бронхолегочной системы на третьем месте молочной железы.

Согласно общей заболеваемости пациентов в 2020 г. заболеваемости на первом

месте - рак желудка, на втором - рак бронхов и легкого, на третьем месте – молочной железы. (Таблица №2).

По данным 2019 г, и по данным 2020 г отмечается снижение количество пациентов по всем нозологиям, что связано с пандемией Covid19.

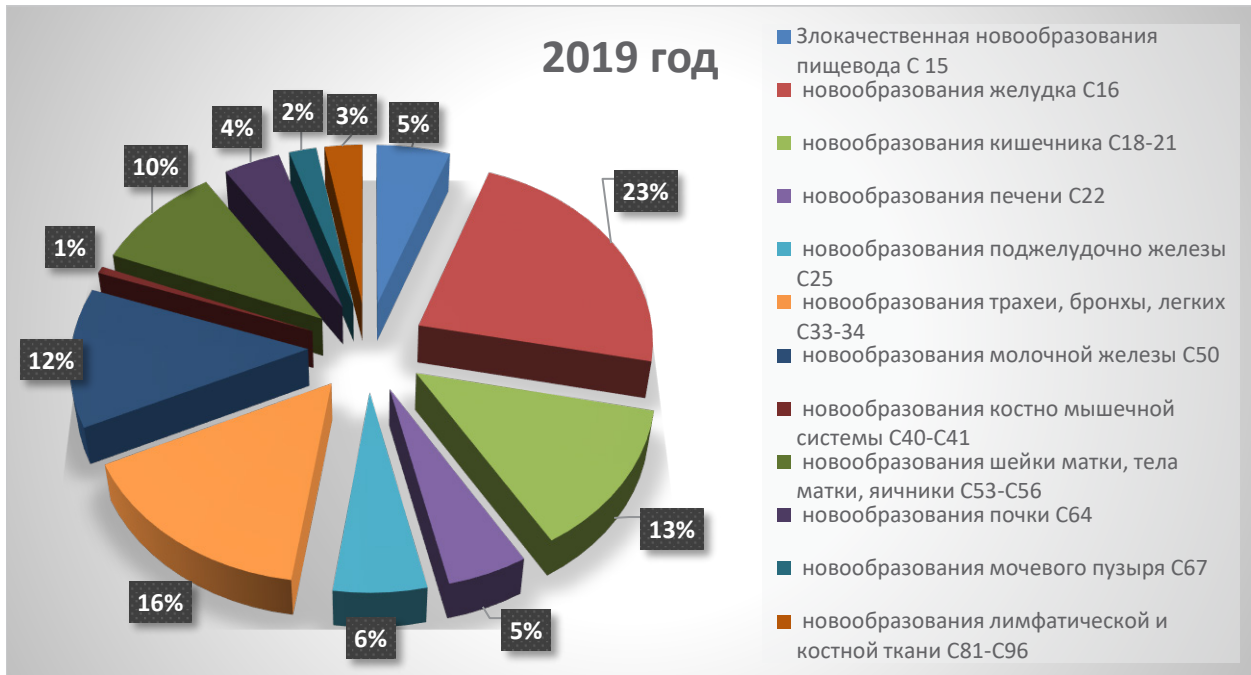


Рис.2. Распределение пациентов по локализации опухолевого процесса 2019 года

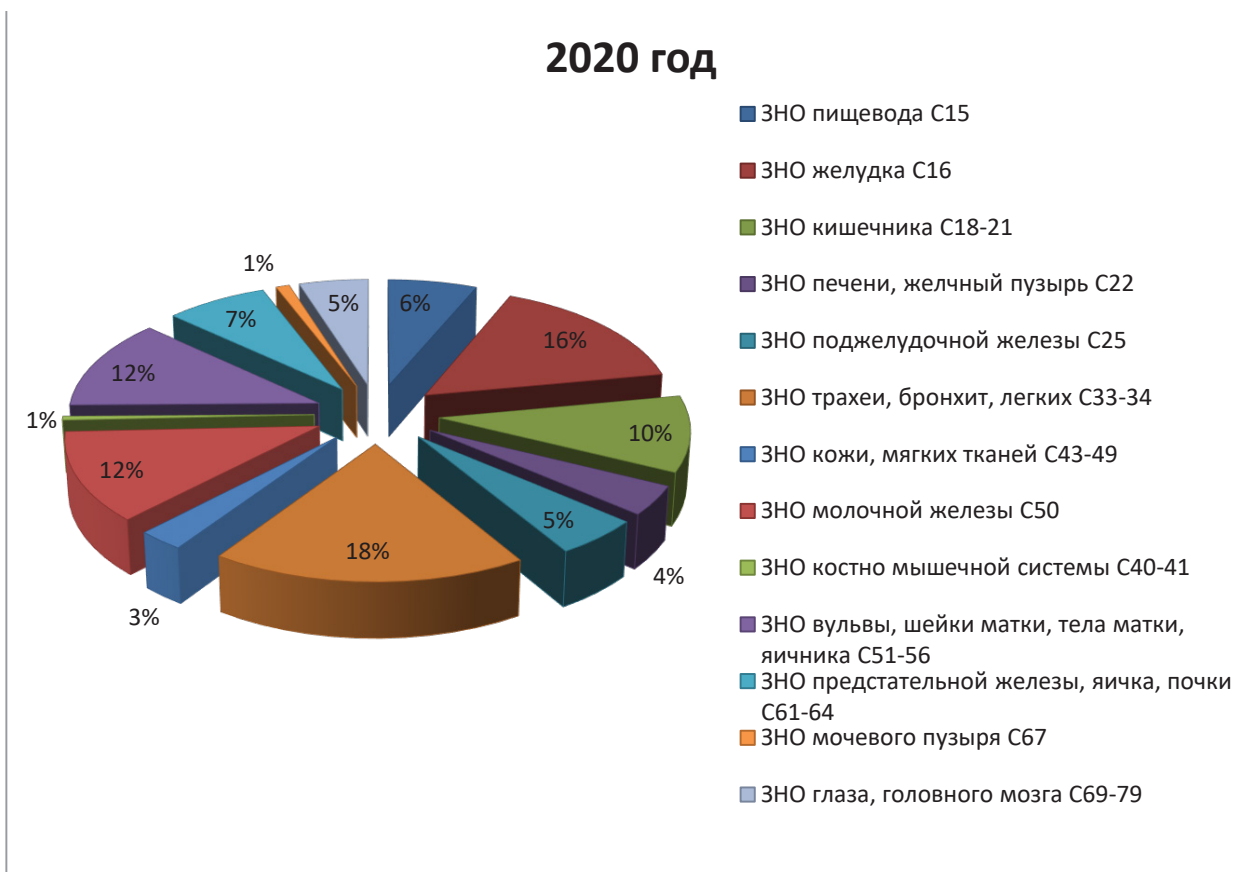


Рис.2. Распределение пациентов по локализации опухолевого процесса 2020 года

Распределение пациентов получивших стационарное лечение по возрастным группам.

Таблица 3.

2019г.

№	Возрастная группа	Всего		Мужчины		Женщины	
		Число	%	Число	%	Число	%
1	От 21 до 30	18	(2,1%)	8	(1,9%)	10	(2,3%)
2	От 31 до 40	43	(5,1%)	14	(3,9%)	29	(6,8%)
3	От 41 до 50	100	(11,9%)	44	(10,6%)	56	(13%)
4	От 51 до 60	239	(28,4%)	113	(27,3%)	126	(29,3%)
5	От 61 до 70	267	(31,7%)	145	(35,1%)	122	(28,4%)
6	От 71 до 80	144	(17,1%)	77	(18,6%)	67	(15,6%)
7	От 80 и выше	31	(3,8%)	12	(2,9%)	19	(4,4%)
	Итого	842		413		429	

2020г.

№	Возрастная группа	Всего		Мужчины		Женщины	
		Число	%	Число	%	Число	%
1	От 21 до 30	17	(2,6%)	5	(1,6%)	12	(3,4%)
2	От 31 до 40	53	(8,4%)	17	(5,4%)	36	(10,3%)
3	От 41 до 50	86	(13%)	33	(10,6%)	53	(15,2%)
4	От 51 до 60	153	(23,1%)	80	(25,6%)	73	(21%)
5	От 61 до 70	221	(33,5%)	106	(34%)	115	(33%)
6	От 71 до 80	109	(16,5%)	61	(19,6%)	48	(14%)
7	От 80 и выше	21	(3,2%)	10	(3,2%)	11	(3,1%)
	Итого	660	100%	312		348	

Чаще всего в ОТИПП попадают лица в возрасте от 51 до 70 лет (46,6%)



Рис.1. Распределение пациентов по полу 2019г.

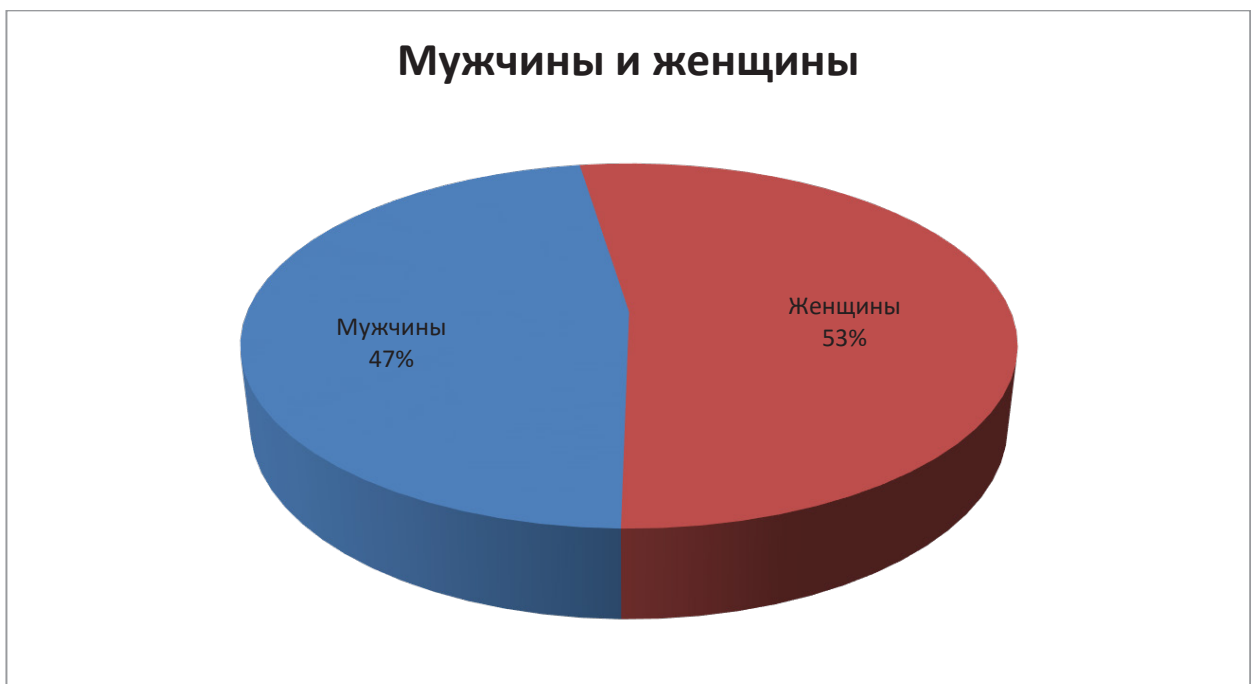


Рис.2. Распределение пациентов по полу 2020г.

При распределении по полу – женщин больше чем мужчин.

В условиях нашего отделения пациенты получают симптоматическое лечение которые включает себя:

- купирование болевого синдрома,
- инфузионная дезинтоксикационная терапия,
- с целью подготовки к химиотерапии коррекция анемии проводится гемотрансфузии
- парентеральное питания
- проводятся малоинвазивные манипуляции
- торакоцентез
- лапароцентез
- катетеризация мочевого пузыря
- установка назогастрального зонда
- перевязки.

В отделение паллиативной помощи проводится психологическая поддержка психологами ММЦ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принципом паллиативной помощи является комплексный подход, необходимый в достижении основной цели, улучшение качества жизни пациента.

Работа, проводимая в нашем паллиативном отделении, направлена на решение физических, психологических, духовных

проблем, возникающих в течении неизлечимого заболевания.

Литература

1. Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным. - Том I Под редакцией профессора Г.А. Новикова, академика РАМН, профессора В.И. Чиссова

2. *Introducing Palliative Care/ Robert Twycross and Andrew Wilcock.*

3. Серия «Паллиативная медицина»/ Т.З. Биктимиров, В.И. Горбунов, А.И. Набегаяев, Г.А. Новиков, Ф.Г. Прокин, М.Г. Шарфутдинов, Н.В. Эккерт.

4. *Паллиативная медицинская помощь в онкологии Учебник Под редакцией профессора Г.А. Новикова и профессора Е.П. Куликова*

5. <https://kk.psichiatria.org/palliativtik%D2%AFtim/> Психология қарым-қатынастар. Өзін-өзі дамыту, мотивация, қарым-қатынас.

6. *Паллиативті көмек: ем қонбайтын науқастардың өмірін жақсарту/А. Игликова1 , Б.С. Мұсабаев.*

7. *Планирование и оказание услуг паллиативной помощи/Всемирная организация здравоохранения европейское региональное бюро.*

ШОЛУ
ОБЗОР
REVIEW

УДК: 616-006

**НУТРИТИВНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА:
ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА**

Г.Б.Исакова, Е.Ш.Абзалбек, Г.Н.Хорошаш,
М.Е.Ахетов, Е.М.Кенесбаев
АО «Центральная клиническая больница»
г. Алматы, Республика Казахстан

Аннотация. Питание и нутритивная поддержка являются не просто базовыми потребностями человека, но и эффективными терапевтическими инструментами современной медицинской помощи и частью медикаментозной терапии, особенно в отношении пациентов с онкологическими заболеваниями.

В статье представлен обзор эффективности применения нутритивного питания у пациентов со злокачественными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта на клиническом примере проведения нутритивной поддержки пациенту с раком желудка в дооперационном, раннем послеоперационном и послеоперационном периодах, с использованием скрининга нутриционного риска, применяющегося в клинической практике отделения онкохирургии.

Ключевые слова: нутритивное питание, энтеральное питание, парентеральное питание, катетерная еюностомия, злокачественные заболевания желудочно-кишечного тракта, рак желудка, резекция желудка, скрининг нутриционного риска, метод сипинга.

Түйіндеме: АСҚАЗАН-ШЕК ЖОЛЫНЫҢ ҚАТЕРЛІ АУРУЛАРЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІ НУТРИТИВТІ ҚОСТАУ: КЛИНИКТІҢ КӨЗҚАРАСЫ. Г.Б.Исакова, Е.Ш.Абзалбек, Г.Н.Хорошаш, М.Е.Ахетов, Е.М.Кенесбаев. Онкологиялық науқас адамдардың негізгі қажеттіліктері ғана емес, сонымен қатар қазіргі заманғы медициналық көмектің тиімді терапиялық құралдары және дәрілік терапияның бөлігі тамақтану және нутритивті қолдау.

Мақалада онкохирургия бөлімшесінің клиникалық практикасында асқазан-ішек жолының қатерлі аурулары бар пациенттерде операцияға дейінгі, операциядан кейінгі кезеңдерде клиникалық нутритивті тамақтануды қолданудың тиімділігіне шолу берілген.

Түйін сөздер: нутритивті тамақтану, ішек арқылы қоректендіру, парентералдық қоректендіру, катетерлі еюностомия, қатерлі асқазан-ішек жолдарының аурулары, асқазан қылтамағы, асқазан резекциясы, нутриционді тәуекел скрининг, сипинг әдісі.

Summary. NUTRITIVE SUPPORT OF PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: CLINICIST'S VIEW.

G. B. Isakova, e. Sh. Abzalbek, g. N. Khoroshash, M. E. Akhetov, E. M. Kenesbaev

Nutrition and nutritional support are not only basic human needs, but also effective therapeutic tools in modern medical care and part of drug therapy, especially for patients with cancer.

The article presents an overview of the effectiveness of the use of nutritional nutrition in patients with malignant diseases of the gastrointestinal tract on a clinical example of providing nutritional support to a patient with stomach cancer in the preoperative, early postoperative and postoperative periods, using nutritional risk screening, which is used in the clinical practice of the Department of Oncosurgery.

Keywords: nutritional nutrition, enteral nutrition, parenteral nutrition, catheter jejunostomy, malignant diseases of the gastrointestinal tract, stomach cancer, gastric resection, nutritional risk screening, siping method.

ВВЕДЕНИЕ

Научные открытия и стремительный прогресс в области лечебного питания изменили нашу точку зрения в отношении терапевтической значимости диетотерапии при различных заболеваниях.

Недостаточность питания у онкологических пациентов – это комплексный синдром, который выражается во взаимодействии желудочно-кишечных, психосоциальных и метаболических факторов.

Развитие недостаточности питания – это одна из основных проблем у онкологических больных в активной стадии заболевания. Наиболее тяжелая ситуация развивается у пациентов с карциномами верхних отделов желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка) и карциномой поджелудочной железы.

Цели нутриционной и метаболической терапии, направленные против развития раковой кахексии, должны включать как противовоспалительные и антикатаболические элементы, так и обеспечение адекватного снабжения организма энергией и питательными веществами.

Таким образом, основными терапевтическими целями для нутриционной терапии у онкологических пациентов являются:

1. Профилактика и лечение недостаточности питания;
2. Повышение эффектов противоопухолевого лечения;
3. Снижение побочных эффектов противоопухолевых препаратов и улучшением качества жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Злокачественные новообразования существенно влияют на состояние питания пациентов и приводят к ухудшению нутриционного статуса в виде снижения аппетита, нарастания диспепсических жалоб, снижения уровня активности и качества жизни, самочувствия и ощущения благополучия, увеличивают побочные реакции, связанные с лечением, снижают выживаемость.

В результате опухоль - ассоциированных нарушений функций у около 80% пациентов на момент постановки диагноза присутствовала потеря веса, согласно данным исследований европейских авторов (таб.1).

Таблица 1. Потеря веса, предшествующая постановке диагноза рака. (Н) МРЛ (не) мелкоклеточный рак легких.

Авторы	Рак	Пациенты (кол-во)	Процент потери веса
DeWys et al.1980 (1)	Другой	3047	54%
	Молочной железы	289	36%
	Толстой кишки	307	54%
	Поджелудочной железы	111	83%
	Желудка	317	85%
	МРЛ	436	57%
	НМРЛ	590	61%
Andreyev et al.1998 (2)	Пищевода	179	69%
	Желудка	433	67%
	Поджелудочной железы	162	72%
	Ободочной и прямой кишки	781	34%
Ross et al.2004 (3)	Мезотелиома	72	76%

В клинической практике применяют несколько вариантов скрининга нутриционного риска, которые помогают выявить лиц, имеющих высокие шансы развития недостаточности питания и тех, у кого уже развилась недостаточность питания.

Скрининг предназначен для контроля состояния всех онкологических больных, включая и амбулаторных пациентов, путем простой и надежной процедуры, помогает определить наличие потери веса, саркопении, уровень потребления энергии, физической активности и маркеров воспаления (1).

В клинической практике применяются следующие варианты скрининга нутриционного статуса:

1. SGA - Субъективная Общая Оценка;
2. NRS-2002 – Скрининг Нутриционного Риска;
3. MST – Универсальный Метод Скрининга.

Один из распространенных – это Скрининг нутриционного риска (NRS-2002), который был создан Европейской рабочей группой и рекомендован для использования у госпитализированных больных с целью выявления пациентов, которые получат наибольшую пользу от применения нутритивной поддержки.

В нем учитываются два компонента: нутриционный статус и степень тяжести заболевания (таб.2).

Таблица2. Скрининг Нутриционного Риска NRS-2002. Возраст >70 лет - добавить 1 балл.

	Нутриционный статус	Тяжесть заболевания
0	Нормальный	Норма
1 (легкой степени)	Потеря веса >3% в течение 3 месяцев или снижение потребления пищи (50-75% от уровня прошлой недели)	Хронические болезни с острыми осложнениями

2 (средней степени тяжести)	Потеря веса >5% в течение 2 месяцев или ИМТ= 18,5 – 20,5, или Снижение потребления пищи (25-60% от уровня прошлой недели)	Абдоминальная хирургия, инсульт, тяжелая пневмония
3 (тяжелой степени)	Потеря веса <5% за 1 месяц (>15% в течение 3 месяцев), или ИМТ < 18,5 + ухудшение клинического состояния, или Снижение потребления пищи (0 – 25% от уровня прошлой недели)	Черепно-мозговая травма, трансплантация костного мозга, пациенты интенсивной терапии.

Согласно рекомендациям Европейского общества химиотерапевтов (ESMO) используется бальная шкала ESMO NUTRITION 2008 (MST) А, Б, В, Г:

А) Отметили ли Вы (самопроизвольное, спонтанное) снижение массы тела за последнее время?

- Нет – 0 баллов.
- Да – 2 балла.

Б) Если ДА, то на сколько?

- 1–5 кг – 1 балл.
- 6–10 кг – 2 балла.
- 11–15 кг – 3 балла.
- Более 15 кг – 4 балла.
- Неизвестно – 2 балла.

В) Имеете ли Вы снижение аппетита и, как следствие, снижение объема питания?

- Нет – 0 баллов.
- Да – 1 балл.

Г) Оценка: – > 2 баллов – показана нутритивная поддержка.

– 0–2 баллов – не показана нутритивная поддержка, проводится мониторинг.

Отличительные признаки и оценка нутриционного статуса у онкологических больных характеризуется следующими объективными данными:

1. Потеря жировой ткани, характеризующаяся снижением подкожных жировых запасов;
2. Дряблые кожные складки на руках и туловище;
3. Тонкие руки и ноги;
4. Выступающие лопатки и ребра;
5. Мышечная атрофия, хорошо видимая на небольших мышцах рук, в области дельтовидной и четырехглавой мышц.

В клинической практике применяют оценку степени питательной недостаточности с использованием лабораторных показателей и индекса массы тела, что представлено в таб.3.

Таблица 3. Оценка степени питательной недостаточности.

Степени питательной недостаточности	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин, г/л	35-30 г/л	30-25г/л	<25г/л
Общий белок, г/л	60-55	55-50	<50
Лимфоциты, клеток в мл	1800-1500	1500-800	<800
Дефицит массы, % от идеальной массы тела (рост - 100)	11-10%	21-30%	>30%
Индекс массы тела, кг/м	1-17,5	17,5-15,5	<15,5

Одним из частых симптомов, встречающийся у онкологических пациентов, это саркопения. Lisa Martin с соавторами (2013) определяют саркопению как «тяжелое мышечное истощение», когда происходит снижение синтеза мышечного протеина (5).

Саркопения диагностируется у 20-70% пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями, при которых имеется сочетание снижения потребления пищи и белково-энергетической недостаточности, что влияет на метаболизм, приводя к потере скелетной мышечной массы, снижению функциональных возможностей организма и худшей общей рак-ассоциированной выживаемости. Саркопения усиливает ряд негативных эффектов, оказываемых на организм в ходе системной противоопухолевой терапии, ухудшает ее результаты и качество жизни пациентов (6).

Применение лечебного питания достоверно снижает риск развития хирургических осложнений у пациентов, потерявших более 5% веса со времени первых проявлений заболевания. При этом особенно важно начать применение питания до операции с целью укрепления иммунитета и улучшения состояния пациента (7).

Доказанные эффекты нутритивной

поддержки (7):

1. Повышение качества жизни
2. Сокращение частоты и тяжести послеоперационных осложнений, включая полиорганную недостаточность (ПОН)
3. Профилактика и лечение недостаточности питания на фоне химио- и химиолучевой терапии
4. Профилактика и лечение рак-ассоциированной недостаточности питания
5. Удовлетворение потребностей организма макро и микронутриентами, фармаконутриентами (аргинин, омега -3-жирные кислоты)
6. Снижение летальности
7. Уменьшение длительности пребывания больного в палате интенсивной терапии, уменьшение длительности ИВЛ.
8. Снижение расхода дорогостоящих лекарств и препаратов крови
9. Уменьшение времени госпитализации

Пациентам с исходным истощением рекомендуется начинать применение лечебного питания за 10-14 дней до планируемой операции. Всем остальным пациентам лечебное питание назначается за 5-7 дней до операции. В настоящее время доказано, что раннее начало питания не увеличивает риск развития осложнений, а наоборот, способ-

ствуует заживлению анастомозов и ускоряет реабилитацию пациентов, что особенно актуально для пациентов онкологического профиля, которым проводятся в большинстве случаев обширные радикальные оперативные вмешательства (7).

Ниже представлен клинический случай пациента отделения онкохирургии, наглядно демонстрирующий эффективность применения нутритивной поддержки у пациентов онкологического профиля с заболеваниями органов ЖКТ.

В период с марта 2020г. по октябрь 2021г. под наблюдением находился пациент .М., 1966г.р. При первичном поступлении в стационар онкохирургического отделения у пациента были жалобы на боли в эпигастрии после приема пищи, тошнота, отрыжка, изжога, привкус металла в ротовой полости, снижение аппетита, снижение веса на 10кг в течение полугода, общая слабость, утомляемость.

Из анамнеза заболевания: болен с января 2020 года, когда стала нарастать диспепсия, дисфагия, слабость. В феврале 2021 года при обследовании на ЭГДС с биопсией: хроническая язва кардиального отдела желудка. Malignum? Образование кардиального отдела желудка с переходом на н/3 пищевода (с - г?). Гистологическое заключение: Аденокарцинома G II.

Пересмотр готовых стеклопрепаратов от 02.2021г.: морфологическая картина в пределах исследуемого материала соответствует аденокарциноме степень злокачественности Low grade (GII) желудка.

МСКТ органов грудной клетки от 17.02.2021г.: КТ-признаки хронического бронхита. Аорто - коронаросклероз.

МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастированием от 17.02.2021 г: образование кардиального отдела желудка с переходом на малую кривизну. КТ - картина более соответствует с-г, с вторичным поражением парагастральных лимфатических узлов. Инфильтрация жировой клетчатки в области правого бокового канала.

В марте 2021г. проведено оперативное лечение (АО «ЦКБ»): Комбинированная расширенная спленосохранная гастрэктомия с резекцией абдоминального отдела пищевода с лимфодиссекцией в объеме D2. Катетерная еюностомия.

Патолого-гистологическое исследование (операционный материал): Аденокарцинома желудка G2, с прорастанием на всю толщу стенки желудка включая серозную оболочку и сальник. В краях резекции опухолевых элементов не обнаружено. В отдельно маркированных перигастральных лимфоузлах (в кол-ве 7) имеются метастазы опухоли аналогичного строения.

Иммуногистохимическое исследование: ИГХ – исследование. Микроскопия: аденокарцинома желудка, G II с инвазией через все слои стенки желудка в прилежащую жировую клетчатку. Her 2^{neu} - негативный тип. ICD - O code 8140/3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

С целью раннего энтерального питания и профилактики сепсиса во время операции наложена катетерная еюностомия на расстоянии 20 см от тонко-тонкокишечного соустья на отводящую кишку.

Через 6 часов после окончания операции назначены солевые растворы в объеме 500мл в еюностому 30 капель в минуту.

Первые сутки после операции объем вводимого раствора был увеличен до 800,0 мл в сутки. После нормализации перистальтики кишечника (4-5-е сутки), к лечению добавлено энтеральное белковое питание, с учетом колоража и энергозатрат, объем вводимой жидкости был увеличен до 1,5 л в сутки.

На 7-8 сутки после операции проведена контрольная рентгеноскопия пищеводно- тонкокишечного анастомоза на предмет состоятельности анастомоза, после чего пациент стал принимать дополнительное нутритивное белковое питание per os в виде специализированных напитков объемом 125-200,0 мл, состоящих из легко усвояе-

мого белка, полиненасыщенных жирных кислот, оказывающих противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект и стимулирующие аппетит, вследствие чего пациент начинает с большим удовольствием принимать обычную пищу.

Пациент был консультирован химиотерапевтом, рекомендовано АХТ по схеме: XELOX: оксалиплатин 180мг/сут, капецитабин 500 мг x 3р/д.

Выписан с диагнозом: С 16. 0. Злокачественное новообразование проксимального отдела желудка. Ст III в. T4aN3aMo. G II Ro. Дисфагия I - II степени. Состояние после желудочного кровотечения (от 17.01.2021 г). D 50.0. Железодефицитная анемия вторичная вследствие потери крови (хроническая).

При выписке были даны рекомендации по продолжению приема нутритивного питания в амбулаторных условиях:

1. Диета №1, прием пищи малыми порциями в теплом виде до 6-8 раз в день.

2. Рекомендован прием нутритивного питания методом сипинга (маленькими глотками) по 1 флакону объемом 125,0-200,0мл x 2 раза в день между приемами основной пищи. Напитком можно запивать лекарства, добавлять в каши, оладьи, смузи.

Курс прием нутритивной поддержки от 7-21 дня, рекомендовано его повторять в зависимости от состояния пациента.

В среднем, 1 флакон объемом 200,0 мл напитка содержит около 300 ккал, 12 гр высококачественного белка, витамины и микроэлементы.

В зависимости от исходного состояния пациента и наличия сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, заболевания печени, почек и др., напитки подбираются индивидуально, что еще в большей степени оказывает положительный эффект на состояние и прогноз заболевания.

Разновидность белкового питания широка и различается набором активных веществ в зависимости от исходного и нынешнего статуса пациента, с добавлением

пищевых волокон – при запорах, с низким гликемическим индексом (95% углеводов из крахмала) – при сахарном диабете, диета с низким содержанием фосфора и крахмала при заболеваниях почек, с повышенным содержанием разветвленных аминокислот при заболеваниях печени.

В нашем случае пациент дополнительно принимал белковые коктейли методом сипинга – малыми глотками через прилагающуюся к каждому флакону трубочку, в количестве 2-3 флаконов в сутки.

Учитывая факт, что пациент в раннем послеоперационном периоде не может получить достаточный объем пищи, было решено оставить еюностому и продолжать энтеральное питание в комбинации с приемом белкового напитка per os.

После выписки было рекомендовано продолжать смешанное питание, то есть сочетать питание через еюностому (до 10 недель) и per os, так как в послеоперационном периоде у пациентов имеются симптомы диспепсии и недостаточность питания.

После операции пациент был направлен на дальнейшую химиотерапию, таким образом нутритивная поддержка дополнительно способствовала снижению риска появления осложнений во время первых курсов химиотерапевтического лечения, не дожидаясь развития мукозитов, энтеритов и т.д.

Последнее стационарное лечение пациент прошел в октябре 2021г. с реабилитационной целью после прохождения курса химиотерапии.

На момент повторной госпитализации объективные данные пациента были рассмотрены в сравнении с данными при первичной госпитализации, имели положительную динамику и составляли:

1. Первичная госпитализация, февраль 2021г: рост 175 см, вес 55кг ИМТ 17,96 - недостаточная масса тела;

2. Повторная госпитализация, октябрь 2021г: рост 175 см, вес 64кг ИМТ 20,9 - нормальная масса тела.

Нутриционный скрининг:

MST – 5б, > 2 баллов – показана нутритивная поддержка;

NRS -2002 – нутриционный статус средней степени.

Таким образом, общее состояние больного в динамике за период его наблюдения с февраля по октябрь 2021г., относительно удовлетворительное. Явления диспепсии и астенизации менее выражены, аппетит сохранен, физиологические отправления в пределах нормы. Амбулаторно пациент регулярно принимает нутритивное белковое питание, методом сиппинга (малыми частыми глотками в течение всего дня между приемами основной пищи), в количестве 1-2 флакона в сутки, через соломку, продолжительностью 7-10 дней каждого месяца. Переносит хорошо, предпочитает составы с нейтральным вкусом, разных производителей (Германия и др.), чередуя их.

Исходя из всего вышеописанного, можно сделать вывод, что своевременное начало нутритивного питания на догоспитальном этапе, в предоперационном периоде, на раннем послеоперационном этапе, в период реабилитации и на амбулаторном уровне, эффективно помогает избежать критического снижения массы тела, тяжелых осложнений и провести лечение по более радикальной программе, главным образом, за счет снижения частоты осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Clark D. *From margins to centre: a review of the history of palliative care in cancer. Lancet Oncol* 2007;8:430-438

2. Loser Chr. *Ernahrung am Lebensende – Palliativ – medizin, das «PEG-Dilemma» in : Loser Chr (editor). The rapiestrategien – Budgetrelevanz». Thieme – Verlag Struttgartard* 2011: 341-355

3. World Health Organization (WHO). *National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2nd ed. Geneva: World Health Organization* 2002.

4. Casarett D., Kapo J., Caplan A: *Apropriate use of artificial nutrition and hydration - fundamental principles and recommendations. N Engl J Med* 2005; 353:2607 – 12.

5. Lisa Martin., Birdsell L., Macdonald N., et al. *Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass. Index. J. Clin. Oncol, 2013, 31 (12): 1539-1547.*

6. Лядов В.К., Буланова Е.А., Синицын В.Е. *Возможности КТ при выявлении саркопении у больных с опухолевыми и воспалительными заболеваниями поджелудочной железы. Диагностическая и интервенционная радиология. 2021; 6 (1). 13-18.*

7. Снегова А.В., Бесова Н.С., Веселов А.В., Кравцов С.А., Ларионова В.Б., Сельчук В.Ю и соавт. *Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2016. - №4. Спецвыпуск 2. – С.434 – 445.*

УДК: 616.24-002

ВЕДЕНИЕ ТЯЖЕЛОБОЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: ТАКТИКА ПРИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Абдразаков А.Н., Кокбаева А.А.,
Сулейменова А.С., Қанат А.А., Иманберді И.Ә.
НАО «Национальный медицинский университет» имени С.Д.Асфендиярова
г.Алматы, Республика Казахстан

Аннотация. Продолжающаяся пандемия коронавирусного заболевания 2019 (COVID-2019) охватила весь мир, оказывая большое давление на ресурсы интенсивной терапии из-за большого числа пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии. В данном обзоре авторы описывают основные тактики при острой дыхательной недостаточности.

Ключевые слова: отделение интенсивной терапии, анестезиология, COVID-19, менеджмент, тяжелобольные пациенты.

Түйіндеме. ИНТЕНСИВТІ КҮТІМ ҚОНДЫРҒЫЛАРЫНДА КОВИД-19 АУЫР НАУҚАСТАРДЫ БАСҚАРУ: ЖЕДЕЛ РЕСПИРАТОРЛЫҚ ЖЕТІСПЕУШІЛІККЕ АРНАЛҒАН ТАКТИКА. Абдразаков А.Н., Кокбаева А.А., Сулейменова А.С., Қанат А.А., Иманберді И.Ә.

Коронавирус-2019 (COVID-2019) пандемиясы бүкіл әлемді шарлады, әлі де жалғасуда. Реанимацияға мұқтаж науқастардың көп болуына байланысты реанимациялық ресурстарға үлкен қысым көрсетті. Бұл шолуда авторлар жедел тыныс жетіспеушілігінің негізгі тактикасын сипаттайды.

Түйін сөздер: интенсивті терапия бөлімі, анестезиология, COVID-19, менеджмент, ауыр науқастар.

Summary. MANAGEMENT OF SEVERE PAINTS WITH COVID-19 IN INTENSIVE CARE UNITS: TACTICS FOR ACUTE RESPIRATORY FAILURE. Abdrazakov, Kokbayeva, Suleymenova, Kanat, Imanberdi

The ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-2019) pandemic has swept the world, putting a lot of pressure on intensive care resources due to the large number of patients requiring intensive care. In this review, the authors describe the main tactics for acute respiratory failure.

Keywords: intensive care unit, anesthesiology, COVID-19, management, critically ill patients.

ВВЕДЕНИЕ

Вспышка новой коронавирусной пневмонии, впервые обнаруженная в Ухане в декабре 2019 года, привела к всемирной пандемии. 11 февраля 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально назвала его коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19). Лицо с лабораторным подтверждением наличия вируса, вызывающего инфекцию COVID-19, независимо от клинических признаков и симптомов, считается подтвержденным заболеванием [1].

Во всем мире зарегистрировано (на 23 сентября 2021 года) более 230 900 709 подтвержденных лиц и 4 733 172 смертей в более чем 200 странах, территориях или районах. Приблизительно в 14% подтвержденных случаев развилось тяжелое заболевание, а общий уровень летальности составил 2,4%. Поскольку вирус продолжает

распространяться угрожающими темпами, медицинские работники ищут эффективных и действенных методов лечения пораженных пациентов. Большинство людей, заразившихся COVID-19, имели легкие симптомы (80,9%), затем тяжелые (13,8%) и, критические (4,7%) [2]. Летальность в критических случаях составила 49,0%. У пациентов с основными заболеваниями уровень смертности был намного выше, чем у пациентов без основных заболеваний (10,5% от сердечно-сосудистых заболеваний, 7,3% от диабета, 6,3% от хронических респираторных заболеваний, 6,0% от гипертонии, 5,6% от рака и 0,9% ни одного). Недавнее исследование показало, что у большинства критических пациентов развилась дисфункция органов, у 67% из них был обнаружен острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), у 29% - острое повреждение почек (ОПП), у 23% - сердечное повреждение, у

29% - дисфункция печени.

Среднее время от появления симптомов до развития пневмонии составляет примерно 5 дней, а среднее время от появления симптомов до тяжелой гипоксемии и поступления в ОИТ составляет примерно 7–12 дней. У большинства пациентов на рентгенограмме и КТ наблюдаются двусторонние помутнения [3]. Общие результаты КТ - помутнение и уплотнение матового стекла. Острая гипоксемическая дыхательная недостаточность - иногда с тяжелой гиперкапнией - из-за острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является наиболее частым осложнением (у 60–70% пациентов, поступивших в ОИТ), за которым следует шок (30%), дисфункция миокарда. (20–30%) и острое повреждение почек (10–30%). У пожилых пациентов может развиваться гипоксемия без респираторного дистресса. В одном исследовании аритмия была отмечена у 44% пациентов в ОИТ [4–6].

Цель. Провести литературный обзор по ведению тяжелобольных пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен обзор литературы, по ключевым словам, на двух языках (русский и английский) в международных научных базах, таких как Pubmed, Web of Science, Scopus и Cyberleninka.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Конкретные данные о поддерживающей терапии в ОИТ при COVID-19 отсутствуют, а текущие рекомендации основаны на имеющихся данных, полученных в результате других респираторных вирусных инфекций и общего ведения интенсивной терапии.

Отчеты показывают, что неинвазивная вентиляция (НИВ) и носовая канюля с высоким потоком (НКВП) использовались от одной трети до двух третей тяжелобольных

пациентов с COVID-19 в Китае. Существуют минимальные данные, подтверждающие или опровергающие опасения по поводу безопасности, связанные с риском образования аэрозолей этими устройствами. Эпидемиологические данные предполагают, что НИВ была связана с нозокомиальной передачей SARS; однако лабораторные данные на людях позволяют предположить, что НИВ не образует аэрозолей. Предположения о том, что НКВП может быть безопасным, сомнительны: исследования, которые могут быть предприняты для подтверждения безопасности НКВП, не были предназначены для того, чтобы показать, генерирует ли НКВП аэрозоль, и не изучали распространение вирусов. Более того, хотя НИВ может снизить интубацию и смертность при легком ОРДС, она связана с более высокой смертностью при ОРДС средней и тяжелой степени от множества причин и высоким риском неудачи при ближневосточном респираторном синдроме (БВРС) [7]. Хотя слабые данные свидетельствуют о том, что НКВП может снизить частоту интубации, не влияя на смертность у неотобранных пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, отсроченная интубация вследствие ее использования может увеличить смертность. Таким образом, НИВ и НКВП должны быть зарезервированы для пациентов с легким ОРДС до тех пор, пока не будут доступны дополнительные данные, с тщательным мониторингом, мерами предосторожности при переносе инфекции по воздуху и, предпочтительно, использованием одноместных палат. Пороги интубации в случае ухудшения состояния и отсутствия одноместных кабинетов должны быть низкими [8].

Экстраполируя SARS, интубация пациентов с COVID-19 также создает риск передачи вируса медицинским работникам, и тренировки по интубации имеют решающее значение. Самый опытный оператор должен выполнять эту задачу с полным комплектом средств индивидуальной за-

щиты (СИЗ) и необходимой подготовкой к трудным дыхательным путям. Количество помощников должно быть ограничено, чтобы уменьшить воздействие [9]. Вентиляция мешком-маской, при которой образуются аэрозоли, должна быть сведена к минимуму путем длительной предварительной оксигенации; вирусный фильтр можно разместить между клапаном выдоха и маской. Быстрая последовательная индукция миорелаксантами уменьшит кашель. Для подтверждения установки эндотрахеальной трубки следует использовать определение содержания углекислого газа в конце выдоха и наблюдение за подъемом грудной клетки. Использование закрытых аспирационных систем после интубации снизит аэролизацию [10].

Основным направлением механической вентиляции при COVID-19 является предотвращение повреждения легких, вызванное вентилятором, при одновременном облегчении газообмена с помощью защитной вентиляции легких [11]. Позиционирование на животе следует применять на ранней стадии, учитывая его связь со снижением смертности от других причин тяжелого ОРДС. Хотя данные об исходах положения лежа на животе при COVID-19 (использовались у 12% пациентов в одном исследовании интенсивной терапии из Ухани) в настоящее время отсутствуют, склонность SARS-CoV-2 к поражению периферических и дорсальных областей легких создает идеальные условия для положительной реакции оксигенации на положение лежа на животе. Вено-венозная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) предназначена для наиболее тяжелых пациентов с ОРДС в связи с доказательствами того, что она может улучшить выживаемость, в том числе при БВРС [12]. Однако решение об оказании более продвинутой помощи меньшему количеству пациентов должно быть сбалансировано с требованием оказывать менее продвинутой помощи большему количеству пациентов. Предварительные данные по COVID-19 не обнадеживают. В

одном отчете из 28 пациентов, получавших ЭКМО, 14 умерли, девять все еще получали ЭКМО и только пять были успешно отлучены [13].

- Другое ведение интенсивной терапии

У пациентов с COVID-19 может быть гиповолемия из-за анорексии, рвоты и диареи. Тем не менее, жидкости следует вводить осторожно и желательна с оценкой реакции перед нагрузкой, такой как тест пассивного подъема ног, учитывая высокую частоту дисфункции миокарда при COVID-19. Эта частота может быть связана с сильной аффинностью связывания спайкового белка SARS-CoV-2 с человеческим ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), мембранно-связанным рецептором, имеющим решающее значение для входа в клетку-хозяина, который экспрессируется в сердце и легкие, среди других органов. Консервативная или дереанимационная стратегия жидкости, с ранним обнаружением поражения миокарда путем измерения концентраций тропонина и бета-натрийуретического пептида и эхокардиографии, и раннее использование вазопрессоров и инотропов [14].

Большинству пациентов с COVID-19 в Китае давали эмпирические антибиотики широкого спектра действия, а многим - осельтамивир, потому что лабораторная диагностика COVID-19 требует времени, а отличить болезнь от других бактериальных и вирусных пневмоний часто бывает сложно. Одно исследование с участием 201 пациента с COVID-19 обнаружило только одну коинфекцию другим вирусом и ни одного случая с бактериями [15]. Еще одно исследование 92 пациентов обнаружено шесть сопутствующих инфекций других распространенных респираторных вирусов, и третье исследование 115 пациентов обнаружили пять сопутствующих инфекций с гриппом. Любая эмпирическая терапия антибиотиками и противогриппозными препаратами должна быть быстро снижена

на основе результатов микробиологических тестов и клинического ответа.

Китайские отчеты также показывают, что системные кортикостероиды назначались примерно половине пациентов с COVID-19 с тяжелым или критическим заболеванием. Ретроспективное исследование 84 пациентов с ОРДС, ассоциированным с COVID-19, показало более низкую смертность у тех, кто получал метилпреднизолон, но результаты ограничены наблюдательным дизайном исследования, небольшим размером выборки и возможным смущающие [16,17]. Поскольку COVID-19 может быть связан с гиперцитокинемией, как, что видели в других вирусных инфекциях, иммуносупрессия была предложена в качестве подхода, которые могут быть полезны для пациентов с признаками гипервоспаления, такими как увеличение ферритины концентрации. Хотя преимущества иммуносупрессии не доказаны, а роль кортикостероидов в COVID-19 остается неясной, систематический обзор наблюдательных исследований кортикостероидов при SARS не выявил влияния на смертность, но выявил возможный вред, включая аваскулярный некроз, психоз, диабет и задержку выведения вирусов. Аналогичным образом, наблюдательное исследование показало, что кортикостероиды при БВРС не влияли на смертность, но задерживали выведение вируса. Систематический обзор наблюдательных исследований показал, что кортикостероиды могут увеличивать смертность и вторичные инфекции при гриппе. Пока не будут доступны дополнительные данные, рутинное использование кортикостероидов при тяжелых острых респираторных инфекциях, включая COVID-19, не рекомендуется [17-19].

Быстрое освобождение от инвазивной механической вентиляции с целью снижения числа случаев ИВЛ-пневмонии и создания емкости ОИТ должно быть сбалансировано с риском преждевременной экстубации и последующей повторной интубации (и со-

путствующими рисками, передачи вируса медицинским работникам) [20]. Перевод пациентов из отделения интенсивной терапии для обследования, такого как компьютерная томография, рискует распространить SARS-CoV-2 и может быть минимизирован с помощью таких альтернатив, как ультразвуковое исследование в месте оказания медицинской помощи [21, 22]. Последнее было приоритетным в некоторых китайских отделениях интенсивной терапии, и теперь у пациентов с COVID-19 существуют доказательства различной степени интерстициального рисунка и консолидации на УЗИ легких. Наконец, в китайском отчете средняя продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии по поводу COVID-19 составляла 8 дней; однако необходимы более масштабные исследования, чтобы лучше понять течение COVID-19 после поступления в отделение интенсивной терапии. ВОЗ рекомендует, чтобы деизоляция пациентов требовала клинического выздоровления и проведения двух отрицательных анализов ОТ-ПЦР с интервалом 24 часа. Выделение вируса в верхних дыхательных путях продолжается более 10 дней после появления симптомов тяжелой формы COVID-19. Этот факт имеет большое значение для использования изоляторов [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период пандемии COVID-19 структура деятельности отделений интенсивной терапии быстро изменилась. Несоразмерность между потребностью в технических материалах в отделениях интенсивной терапии и их нехваткой способствует, среди многих факторов, более высокому уровню психологического стресса. Во время пандемии наблюдались беспокойство, раздражительность, бессонница, страх и тревога, вероятно, связанные с чрезвычайно высокими рабочими нагрузками и отсутствием средств индивидуальной защиты. В этом смысле важно поощрять действия по смягчению таких психоорганических воздей-

ствий. Необходимо задуматься о качестве планирования подготовки медицинских работников в отделениях интенсивной терапии к самым разнообразным клиническим и психологическим барьерам, связанным с пандемией.

Литература

1. Kalil AC. *Treating COVID-19-Off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics.* JAMA. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4742. published online Mar 24.

2. Gautret P, Lagier J, Parola P. *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.* Int J Antimicrob Agents. 2020 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. published online March 20.

3. Yao X, Ye F, Zhang M. *In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* Clin Infect Dis. 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa237. published online March 9.

4. Beigel JH, Voell J, Kumar P. *Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase I randomised, double-blind, single-dose-escalation study.* Lancet Infect Dis. 2018;18:410–418.

5. Luke T, Wu H, Zhao J. *Human polyclonal immunoglobulin G from transchromosomal bovines inhibits MERS-CoV in vivo.* Sci Transl Med. 2016;8

6. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK. *The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.* J Infect Dis. 2015;211:80–90.

7. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer AH. *Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for*

patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. Springerplus. 2015;4:709.

8. Peck KR. *Early diagnosis and rapid isolation: response to COVID-19 outbreak in Korea.* Clin Microbiol Infect. 2020;26(7):805–807.

9. Park SY, Kim YM, Yi S, Lee S, Na BJ, Kim CB, et al. *Coronavirus disease outbreak in call center, South Korea.* Emerg Infect Dis. 2020;26(8):1666–1670.

10. Korea Centers for Disease Control and Prevention. *COVID-19 response guideline version 8-1 (in Korean) [Updated 2020].* <http://ncov.mohw.go.kr/duBoardList.do?brdId=2&brdGubun=28>.

11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.* Lancet. 2020;395(10223):507–513.

12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. *Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China.* JAMA. 2020;323(11):1061–1069.

13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.* Lancet. 2020;395(10229):1054–1062.

14. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C, del Rio C. *Mild or moderate Covid-19.* N Engl J Med. 2020 doi: 10.1056/NEJMcp2009249. Forthcoming.

15. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J, et al. *Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19.* Clin Microbiol Infect. 2020;26(7):948.e1–948.e3.

16. Korea Centers for Disease Control and Prevention. *COVID-19 response: Living and treatment centers guideline (in Korean) [Updated 2020]. [Access June 5, 2020].* <http://ncov.mohw.go.kr/duBoardList.do?brdId=2&brdGubun=28>.

17. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):656–657.

18. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med.* 2012;38:1647–1653.

19. Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy—ethics, logistics, and therapeutics on the epidemic's front line. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMp2005492. published online March 18.

20. Murthy S, Leligdowicz A, Adhikari NK. Intensive care unit capacity in low-income

countries: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10

21. Gilbert M, Pullano G, Pinotti F. Preparedness and vulnerability of African countries against importations of COVID-19: a modelling study. *Lancet.* 2020;395:871–877.

22. Einav S, Hick JL, Hanfling D. Surge capacity logistics: care of the critically ill and injured during pandemics and disasters: CHEST consensus statement. *Chest.* 2014;146(suppl):e17S–e43S.

23. Lee A, Cheung YSL, Joynt GM, Leung CCH, Wong WT, Gomersall CD. Are high nurse workload/staffing ratios associated with decreased survival in critically ill patients? A cohort study. *Ann Intensive Care.* 2017;7:46.

УДК 616-005 076

АНАЛИЗ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ за 2016-2020 ГОДЫ

К.Р. Карибаев, Б.Ж. Карибаева
АО «Центральная клиническая больница» Алматы.

Аннотация. Проведен анализ 293 историй болезней больных с ОНМК, госпитализированных с 2016 по 2020 год. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, перенесенный инфаркт миокарда являлись наиболее частыми сопутствующими заболеваниями.

Наблюдается достоверное увеличение доли пациентов, которым проведено суточное мониторирование ЭКГ до 49,0% в 2020 году. Кроме того, в динамике произошли позитивные изменения в лечении. Если в 2016 году у 87,5% пациентов с фибрилляцией предсердий антикоагулянты не назначались, то в последующий период происходит неуклонное снижение доли таких больных до 54,1% в 2020 году.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, суточное мониторирование ЭКГ.

Түйіндеме. 2016-2020 ЖЫЛДАРЫ ЖҮРЕКШЕ ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫНА ЖӘНЕ МИ ҚАН АЙНАЛЫМЫНЫҢ ЖІТІ БҰЗЫЛУЫНА ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРҒА ЕМ ЖҮРГІЗУ ТАКТИКАСЫН ТАЛДАУ. Қ.Р. Кәрібаев, Б.Ж. Кәрібаева

2016 жылдан 2020 жылға дейін ауруханаға жатқызылған инсультпен ауыратын науқастардың 293 сырқатнамаларын талдау жүргізілді. Артериялық гипертензия, қант диабеті, миокард инфарктісі қатар жүретін аурулардың ішінде жиі кездеседі.

ЭКГ -ның күнделікті мониторингісінен өткен пациенттер үлесінің 2020 жылы 49,0%

-ға дейін айтарлықтай өсуі байқалады. Сонымен қатар, емдеу динамикасында оң өзгерістер болды. Егер 2016 жылы жүрекшелердің фибрилляциясы аритмиясы бар пациенттердің 87,5% -ына антикоагулянттар тағайындалмаса, онда келесі кезеңде мұндай емделушілердің үлесінің 2020 жылы 54,1% -ға дейін тұрақты төмендеуі байқалады.

Түйін сөздер: жедел цереброваскулярлық апат, жүрекше жыпылық аритмиясы, антикоагулянттық терапия, ЭКГ тәулік бойы бақылау.

Summary. ANALYSIS OF MANAGEMENT TACTICS OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND SUFFERING ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDER OVER 2016-2020 YEARS. K.R. Karibaev, B.Z. Karibaeva

An analysis of 293 medical histories of patients with stroke hospitalized from 2016 to 2020 was carried out. Hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction were the most common comorbidities.

There is a significant increase in the proportion of patients who underwent daily ECG monitoring to 49.0% in 2020 year. In addition, there have been positive changes in the dynamics of treatment. If in 2016 year, 87.5% of patients with atrial fibrillation did not have anticoagulants, then in the subsequent period there is a steady decrease in the proportion of such patients to 54.1% in 2020 year.

Keywords: acute cerebral circulation disorder, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, daily ECG monitoring

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящее время, являются самыми распространенными в мире. Одним из наиболее социально значимых, является острое нарушение мозгового кровообращения в силу широкого распространения, высокой летальности и инвалидизации.

По данным ВОЗ ежегодно умирает 6,7 млн человек в мире от ОНМК. А.К.Исмаилов (2020) указывает на то, что в Казахстане ежегодная выявляемость ОНМК составляет более 40 тысяч человек. По данным Benjamin E.J.(2017), смертность от нарушений мозгового кровообращения в Казахстане и России составляет 124-175 случаев на 100 тысяч населения, что значительно превышает аналогичные показатели в других странах [1]. Среди всех причин смерти в Европе, доля ОНМК у мужчин составляет 10%, женщин – 15% [2,3]. Наиболее частыми коморбидными состояниями являются артериальная гипертензия, сахарный диабет и особенно, различные клинические формы ИБС, среди которых лидирующее

место занимает фибрилляция предсердий (ФП). ФП - самая наиболее распространенная аритмия сердца и встречается у 1- 2% населения и у 3% среди лиц старше 20 лет [4]. По данным Фремингемского исследования, у больных с ОНМК, в 5 раз чаще наблюдается ФП, в сравнении с теми, у которых нет такого осложнения. Несмотря на бурное развитие в Казахстане нейрохирургической службы, основной задачей врача ВОП и кардиолога становится эффективная профилактика кардиоэмболических ОНМК. Для этих целей используются оральные антикоагулянты. Исторически широко применяемые антагонисты витамина К, в частности варфарин, заменяются на прямые, такие как апиксабан, эдоксабан, ривароксабан и дабигатран, имеющие доказательную базу, представленную в ряде крупных рандомизированных исследований (ARISTOTLE, ELIMINATE-AF, RE-LY, ROCKET-AF) [5,6,7,8]. В этой связи должное внимание уделяется методам диагностики ФП и раннего назначения антикоагулянтов с учетом противопоказаний с целью профилактики

развития ОНМК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За анализируемый период поступили 293 больных с ОНМК. Из них мужчин – 157 человек, 136 женщин, Средний возраст составил 71,2 года, из них у мужчин – 68,8 лет, у женщин – 73,3 года. Наиболее частое встречаемое заболевание среди больных с ОНМК составила артериальная гипертензия – 77,4%. Далее следовали сахарный диабет – 25,9%, перенесенный инфаркт миокарда – 10,9%. 4% пациентов перенесли операцию шунтирования коронарных артерий. Всем госпитализированным пациентам проводилось обследование согласно «Клиническому протоколу диагностики и лечения. Ишемический инсульт» Республики Казахстан, 2016 год.

Из всех пациентов с ОНМК только в 32,4% случаев проводили суточное холтеровское мониторирование ЭКГ. Среди них в 23,1% не выявлены эпизоды фибрилляции предсердий, а перманентная и пароксизмальная формы зафиксированы в 17,7% и 12,6% больных с ОНМК, соответственно. Общее число пациентов с подобной аритмией составило 92 человека, из них старше 75 лет – 45, моложе – 47. Менее половины из пациентов с различными клиническими вариантами вышеназванного нарушения ритма сердца, т.е. 44,9% получали антикоагулянтную терапию. В 73,6% был назначен ривароксабан, в 21,0% - апиксабан и по 5,2% - варфарин и дабигатран.

Проведен сравнительный анализ основных показателей исследования больных с ОНМК с 2016 по 2020 годы

Таблица №1. Количество больных с ОНМК, которым было проведено суточное мониторирование ЭКГ за сравниваемый период.

	1	2	3	4	5
	2016	2017	2018	2019	2020
Количество больных с ОНМК (n=293)	65	55	61	59	53
Количество проведенных исследований суточного мониторирования ЭКГ (n=84)	14	16	16	19	24
Доля пациентов, которым было проведено суточное мониторирование ЭКГ	32,3%	23,6%	24,5%	33,8%	49,0%
					2-5 (p<0,01) 3-5 (p<0,01)

Как видно из таблицы, число госпитализированных больных с ОНМК изменилось незначительно. Но произошло достоверное увеличение доли пациентов, которым проведено суточное мониторирование ЭКГ в 2020 году, особенно в сравнении с 2017 и 2018 годами (p<0,001). Этот факт, вероятнее

всего связан с широким внедрением образовательных программ среди врачей всех звеньев, осуществляемых ведущими специалистами как РК, так ближнего и дальнего зарубежья. Среди всех пациентов, которым проводилось суточное мониторирование ЭКГ, только в 23,1% не зафиксировано эпи-

зодов фибрилляции предсердий. Из анализа следует, что в динамике произошли позитивные изменения в лечении. Если в 2016 году у 87,5% пациентов с фибрилля-

цией предсердий антикоагулянты не назначались, то в последующие годы происходит неуклонное снижение доли таких больных. результаты представлены в таблице №2.

Таблица №2. Доля пациентов с фибрилляцией предсердий без антикоагулянтной терапии.

	1	2	3	4	5
	2016	2017	2018	2019	2020
Доля пациентов, которым не проведена антикоагулянтная терапия	87,50%	79%	62,50%	55,50%	54,10% 1-5 (p<0,01)

Проведенный анализ позволил выявить тот факт, что среди группы старше 75 лет антикоагулянтная терапия не назначалась в 23% случаев, тогда в более молодой возрастной группе – в 82,9%. Одним факторов такого отличия является низкий риск развития инсульта и таких пациентов с CHA2DS2VASc 2 балла и меньше, было 8 человек. У 7 больных зафиксирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий и только в 1 – перманентная.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях наблюдения пациентов с наличием сердечно-сосудистой патологии и наличием коморбидных заболеваний, необходимо проводить суточное мониторирование ЭКГ. Всем пациентам со всеми клиническими формами фибрилляции предсердий, при отсутствии противопоказаний, необходимо назначать терапию оральными антикоагулянтами с целью профилактики инсультов. Состояние проблемы на данное время, требует проведения активной работы по внедрению современных рекомендаций EHRA.

Литература

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE et al *Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2017;135:e146–e603.*

2. Emelia J. Benjamin, Michael J. Blaha, Stephanie E. Chiuve. *Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. P.355.*

3. Melanie Nichols I, Nick Townsend, Peter Scarborough, Mike Rayner. *Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. Circulation. 2013 Oct;34(39):3028-34.*

4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. *2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. Published online ahead of print. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.*

5. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al., for the ARISTOTLE Committees and Investigators. *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981–92.,*

6. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. *Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. Eur Heart J. 2019 Apr 11. pii: ehz190. doi: 10.1093/eurheartj/ehz190. [Epub ahead of print],*

7. Connolly SJ. et al. *Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med. 2010;363(19):1875-76.*

8. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al *ROCKET AF Investigators. “Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation” N Engl J Med 2011;365:883–891.33.319.*

УДК: 616-006

ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА, СВЯЗАННЫХ СО СМЕРТНОСТЬЮ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ИТАЛЬЯНСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Умирзаков Д.М., Аминжанов З.А., Әбілқайыр С.Ә., Қырғызбай А.С.
НАО «Национальный Медицинский Университет» имени С.Д.Асфендиярова

Аннотация. Поскольку тяжелобольные пациенты с COVID-19 обычно требуют длительного пребывания в отделениях интенсивной терапии на инвазивных механических вентилициях, ученые предположили, что временные тенденции клинических и лабораторных параметров могут прогнозировать исходы ОИТ даже более точно, чем значения в единой точке госпитализации. Недавно опубликованное исследование пациентов с COVID-19 на ИВЛ показало важность анализа продольных данных для более точной оценки прогноза пациента.

Ключевые слова: отделение интенсивной терапии, анестезиология, COVID-19, менеджмент, тяжелобольные пациенты.

Түйіндеме. ИТАЛИЯНЫҢ ИНТЕНСИВТІ КӨМЕК БӨЛІМДЕРІНДЕГІ КОВИД-19 ПАЦИЕНТТЕРІНІҢ ӨЛІМІМЕН БАЙЛАНЫСТЫ ҚАТЕР ФАКТОРЛАРЫНЫҢ ДИНАМИКАСЫ Умирзаков Д.М., Аминжанов З.А., Әбілқайыр С.Ә., Қырғызбай А.С.

Ауыр науқас COVID-19 пациенттері әдетте инвазивті механикалық желдету мен реанимация бөлімшелерінде ұзақ уақыт болуды талап ететіндіктен, зерттеушілер клиникалық және зертханалық параметрлердің уақытша тенденциялары реанимация бөлімшелері нәтижелерін аурухананың қабылдау пунктіндегі көрсеткіштерге қарағанда дәлірек болжады. Жақында жарияланған COVID-19 бар жасанды өкпе желдетуіндегі науқастарға жүргізілген зерттеу науқастың болжамын жақсырақ бағалау үшін бойлық деректерді талдаудың маңыздылығын көрсетті.

Түйін сөздер: реанимация, анестезиология, COVID-19, менеджмент, ауыр науқастар.

Summary. DYNAMICS OF RISK FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY OF COVID-19 PATIENTS HOSED IN ITALIAN INTENSIVE CARE UNITS. Daurenbek M. Umirzakov, Ziyadbek A. Aminzhanov, Syrym A. Abilkhayir, Aidana S. Kyrgyzbay

Because critically ill COVID-19 patients typically require extended stays in invasive mechanical ventilation and intensive care units, the researchers hypothesized that temporal trends in clinical and laboratory parameters could predict ICU outcomes even more accurately than values at a single hospital admission point. A recently published study of ventilated patients with COVID-19 has shown the importance of analyzing longitudinal data to better assess patient prognosis.

Keywords: intensive care unit, anesthesiology, COVID-19, management, critically ill patients.

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19) было впервые диагностировано в декабре 2019 года в Ухане (Китай), а затем быстро переросло в пандемию.

Клинический спектр COVID-19 варьируется от бессимптомного состояния до тяжелого и критического заболевания.

Многоцентровая серия случаев показывает, что между 5 и 32% пациентами, госпитализированными для блока COVID-19 необходимости интенсивной терапии (ОИТ) прием, в основном для острой дыхательной недостаточности гипоксемической. Действительно, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) выявляется у 40-96% из пациентов ОИТ и 30-88% из них нуждаются в инвазивных механической вентиляции (ИМВ). Большинство пациентов ОИТ - мужчины, страдающие ожирением, гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и диабетом [1].

Смертность в ОИТ колеблется от 16 до 78% в зависимости от характеристик пациента и системы здравоохранения, а также от процента пациентов, все еще находящихся в ОИТ в конце периода наблюдения. Примечательно, что смертность пациентов, получающих ИМВ, в ОИТ постоянно выше, достигая значений до 88% [2].

На сегодняшний день в нескольких крупных многоцентровых исследованиях были проанализированы клинические и лабораторные параметры при поступлении в ОИТ в качестве независимых предикторов смертности тяжелобольных пациентов, что показало значительную вариабельность между различными сериями. Наша группа показала на большой когорте пациентов, что пожилой возраст, мужской пол, история хронических заболеваний легких и необходимость ИМВ являются независимыми предикторами смертности в ОИТ [3-5].

Основываясь на имеющихся данных, касающихся органов-мишеней COVID-19, мы проанализировали тенденции изменения клинических параметров, отражающих

сердечную, легочную, почку, печень, функцию свертывания крови и воспалительную реакцию.

В настоящем большом многоцентровом исследовании оцениваются тенденции во времени соответствующих клинических и лабораторных параметров и настроек аппарата ИВЛ в течение всего пребывания в отделении интенсивной терапии и их связь с исходом у тяжелобольных пациентов с COVID-19, поступивших в 24 итальянских отделения интенсивной терапии в течение первых трех месяцев пандемии.

Цель. С помощью литературного обзора оценить значения и тенденции вентиляционных и лабораторных параметров во время пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и их связь с исходом у тяжелобольных пациентов с коронавирусной болезнью 19 (COVID-19).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен литературный обзор научных публикаций, по ключевым словам, на русском и английском языках в международных электронных научных базах, таких как: PubMed, Lancet, Elsevier, Cochrane, Research gate и Cyberleninka. Всего в литературный обзор включено 28 научных публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многоцентровое исследование описывает 1260 тяжелобольных пациентов с острой респираторной недостаточностью, ассоциированной с COVID-19, которые были последовательно госпитализированы в 24 итальянских отделения интенсивной терапии во время первой волны пандемии. В этом исследовании специально анализируются тенденции клинических, респираторных и лабораторных параметров на протяжении всего пребывания в ОИТ и их взаимосвязь с исходом [5]. Ежедневные значения 15 параметров, связанных с острой дисфункцией органов (легкие, печень, поч-

ки), кислотнo-щелoчным нарушением, нарушением свертывания крови или системным воспалением, были связаны с более высокой выживаемостью пациентов. Десять из этих параметров показали разные наклоны между выжившими и не выжившими, и ассоциации с исходом для пациентов таких наклонов были сильнее, чем дневное значение тех же параметров.

Большинство пациентов, включенных в исследование, были пожилыми мужчинами с артериальной гипертензией; четверо из пяти получали искусственную вентиляцию легких, около половины лечились с помощью стратегий спасения при рефрактерной гипоксемии, положении лежа на животе, и 98% получали инотропные или вазоактивные препараты по крайней мере один раз во время пребывания в отделении интенсивной терапии.

Общий уровень смертности в ОИТ составил 34%, но увеличился до 38%, если рассматривать только пациентов, подвергшихся искусственной вентиляции легких при поступлении в ОИТ. Эти результаты согласуются с аналогичными европейскими многоцентровыми исследованиями [6].

В настоящем исследовании факторами, показывающими независимую связь с худшим исходом ОИТ, были пожилой возраст, кислотнo-щелoчное нарушение (низкий pH и высокий лактат), а также SOFA (оценка по шкале SOFA - The sequential organ failure assessment score/Оценка последовательной оценки органной недостаточности) при поступлении в ОИТ и диабет [7-9].

Ученые обнаружили сильную связь между смертностью и острым нарушением функции почек и дыхания и активацией системного воспаления. Величина влияния крутизны креатинина на смертность почти вдвое превышала дневную норму. Точно так же связь между наклоном параметров системного воспаления (например, ферритин и С-реактивный белок) и смертностью также была сильнее, чем дневное значение. Связь суточного отношения нейтрофилов и

лимфоцитов с выживаемостью была выше тенденции [10-14]. Наклоны как комплаентности дыхательной системы, так и PaO₂ / FiO₂ сильнее связаны со смертностью, чем дневные значения, хотя следует учитывать возможный эффект терапевтических вмешательств (например, нервно-мышечная блокада и положение лежа на животе).

Еще более впечатляющей является роль тенденции давления как предиктора смертности. Многочисленные исследования определили давление движения как одну из самых сильных прогностических переменных смертности, но ни одно из них не показало превосходства тенденции давления движения по сравнению с единственным значением. В настоящем исследовании наклон движущего давления оказал влияние почти в четыре раза сильнее, чем одно дневное значение [9].

Исследователи выявили раннее полиорганное поражение из-за заболевания COVID-19 уже при поступлении в реанимацию, которое впоследствии ухудшилось во время пребывания в реанимации, в основном у не выживших. В частности, большинство параметров, кроме маркеров воспаления, уже различались между выжившими и не выжившими при поступлении в ОИТ. Такие различия увеличиваются во время пребывания в отделении интенсивной терапии, поскольку изменения параметров во времени показывают разные или даже противоположные наклоны. Следовательно, ежедневный анализ тенденций изменения параметров, особенно наиболее расходящихся, может помочь клиницисту в ежедневном ведении пациентов [15].

Действительно, в предыдущих исследованиях сообщалось о ранних различиях во временных изменениях лабораторных параметров между выжившими и не выжившими среди госпитализированных некротических пациентов с COVID-19.

Таким образом, можно предположить, что раннее и своевременное выявление, возможно, до поступления в ОИТ, наибо-

лее восприимчивых пациентов может ограничить травму органов и предвидеть, если возможно, оптимизацию лечения.

Исследование имело несколько ограничений. Во-первых, это ретроспективно-проспективное исследование, проведенное в 24 итальянских больницах в 12 различных регионах во время первой волны пандемии COVID-19. Мы не можем исключить высокую неоднородность вирусной нагрузки, политики госпитализации и лечения, также связанную с различиями в характеристиках и нагрузкой на системы здравоохранения и социально-экономическим статусом пациента [16-17]. Во-вторых, к исследованию присоединились только отделения интенсивной терапии, заинтересованные в этом исследовательском проекте, что способствовало возможной предвзятости отбора. В-третьих, многие пациенты лечились во время пребывания в больнице несколькими исследуемыми препаратами (гидроксихлорохин, противовирусные препараты, стероиды, тоцилизумаб и др.), Эффект которых в исследовании такого рода трудно оценить, не столкнувшись с ошибками интерпретации, такими как выживаемость, предвзятость. В-четвертых, данные, собранные за день, представляют собой последние доступные данные, а не среднее или худшее значение за предыдущие 24 часа [12].

В-пятых, хотя ученые установили надежный сбор данных и контроль качества (см. ESM), и были приложены максимальные усилия для минимизации количества недостающих данных и повышения качества данных, поскольку это ретроспективное исследование с использованием реальных данных, никаких тестов специально для этого не проводилось. только в учебных целях; таким образом, некоторые параметры показывают некоторые недостающие данные [18]. Наконец, совместное моделирование требует нескольких допущений, многие из которых не поддаются проверке, относительно наилучшей структуры ассоциации,

наилучшего выбора ковариативов, соответствия модели и других. Поэтому выбор параметров модели можно считать несколько произвольным. Кроме того, подгонка модели является вычислительно сложной, и не все модели могут сойтись математически. Наконец, интерпретация коэффициента не сразу очевидна и ее трудно передать, учитывая сложную форму связи со временем, включающую многочлены. Однако мы разработали нашу стратегию анализа до того, как подбирать какие-либо модели, и мы предостерегаем от чрезмерной уверенности в интерпретации результатов [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежедневные значения клинических и биохимических параметров на протяжении всего пребывания в ОИТ, отражающие острую дисфункцию легких, печени и почек, кислотно-щелочное нарушение, нарушение свертывания крови и системное воспаление, указывали на последующую выживаемость пациентов. Временные тенденции давления при вождении, податливости дыхательной системы, креатинина, С-реактивного белка и ферритина были более предсказуемыми для смертности по сравнению с однократными дневными значениями.

Литература

1. Zanella, A., Florio, G., Antonelli, M., Bellani, G., Berselli, A., Bove, T., Cabrini, L., Carlesso, E., Castelli, G. P., Cecconi, M., Citerio, G., Coloretti, I., Corti, D., Dalla Corte, F., De Robertis, E., Foti, G., Fumagalli, R., Girardis, M., Giudici, R., Guiotto, L., ... COVID-19 Italian ICU Network (2021). Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units. *Intensive care medicine*, 47(9), 995–1008. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06495-y>
2. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London,*

England) 2020;395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.6775.

4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

5. Patel BV, Haar S, Handslip R, Auepanwiriyaikul C, Mei-Ling T, Patel S, Harston JA, Hosking-Jervis F, Kelly D, Sanderson B, Borgatta B, Tatham K, Welters I, Camporota L, Anthony C. Gor UKC-INSE Natural history, trajectory, and management of mechanically ventilated COVID-19 patients in the United Kingdom. *Intensive Care Med*. 2021;47(5):549–565. doi: 10.1007/s00134-021-06389-z.

6. Crowther MJ, Abrams KR, LPC Joint modeling of longitudinal and survival data. *Stata J*. 2013;13:165–184. doi: 10.1177/1536867X1301300112.

7. Bauer J, Brüggemann D, Klingelhöfer D, et al. Access to intensive care in 14 European countries: a spatial analysis of intensive care need and capacity in the light of COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 doi: 10.1007/s00134-020-06229-6.

8. Richards-Belle A, Orzechowska I, Gould DW, Thomas K, Mouncey PR, Christian MD, Shankar-Hari M, Harrison DA, Rowan KM, on behalf of the ICT COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2035–2047. doi: 10.1007/s00134-020-06267-0.

9. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10,021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30316-7.

10. Schmidt M, Hajage D, Demoule A, et al. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2021;47:60–73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x.

11. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med*. 2020;46:2200–2211. doi: 10.1007/s00134-020-06192-2.

12. Madahar P, Wunsch H, Jha P, Arthur S, Slutsky DB. Trends in COVID-19-related in-hospital mortality: lessons learned from nationwide samples. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):322–324. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00080-1.

13. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. Published February 21, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2565

14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa2002032

15. Patroniti N, Zangrillo A, Pappalardo F, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1447-1457.

16. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. Published March 3, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204

17. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648

18. Fisher D, Wilder-Smith A. The global

community needs to swiftly ramp up the response to contain COVID-19. Lancet. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30679-6.

Phua J, Faruq MO, Kulkarni AP. Critical

care bed capacity in Asian countries and regions. Crit Care Med. 2020 doi: 10.1097/CCM.0000000000004222.

УДК 61:575. 616.1

ИССЛЕДОВАНИЕ GWAS (GENOME -WIDE ASSOCIATION STUDIES) ДЛ Я ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИНФАРКТУ МИОКАРДА

С.Б.Саусакова, З.Н.Ауелбек, С.А.Абдрахманова, Д.М.Имашпаев, К.Х.Жангазиева, Н.С.Туякова, А.Х.Досмухамедова, А.М.Демеуова
РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии»

МЗ РК г. Нур-Султан, Республика Казахстан

НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан, Республика Казахстан

Аннотация. В статье представлен литературный обзор по изучению генетической предрасположенности к инфаркту миокарда методом GWAS (Полногеномный поиск ассоциаций/ Genome -Wide Association Studies). В частности описаны результаты научных исследований, проводившихся в период с 2010 года по сентябрь 2021 года в ряде стран, как США, Франция, Германия, Ирландия, Нидерланды, Китай, Япония, Польша, Россия.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, однонуклеотидные полиморфизмы, GWAS, генетическая предрасположенность, ассоциированные гены.

Түйіндеме. МИОКАРД ИНФАРКТИСІНЕ ГЕНЕТИКАЛЫҚ БЕЙІМДІЛІКТІ АНЫҚТАУҒА АРНАЛҒАН GWAS (GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES) ЗЕРТТЕУІ. С.Б.Саусакова, З.Н.Әуелбек, С.Ә.Әбдірахманова, Д.М.Имашпаев, Қ.Х.Жангазиева, Н.С.Туяқова, А.Х.Досмұхамедова, А.М.Демеуова

Мақалада GWAS (ассоциацияларды толық геномдық іздеу) әдісімен миокард инфарктісіне генетикалық бейімділікті зерттеуге арналған әдеби шолу берілген. Атап айтқанда, 2010 жылдан бастап 2021 жылғы қыркүйекке дейінгі кезеңде АҚШ, Франция, Германия, Ирландия, Нидерланды, Қытай, Жапония, Польша, Ресей сияқты бірқатар елдерде жүргізілген ғылыми зерттеулердің нәтижелері сипатталған.

Түйін сөздер: миокард инфарктісі, бір нуклеотидті полиморфизмдер, GWAS, генетикалық бейімділік, байланысты гендер.

Summary. GWAS (GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY) TO IDENTIFY A GENETIC PREDISPOSITION TO MYOCARDIAL INFARCTION S.B. Saussakova, Z.N. Auelbek, S.A.Abdrakhmanova, D.M.Imashpayev, K.Kh.Zhangaziyeva, N.S.Tuyakova, A. Kh. Dosmukhamedova, A.M.Demeuova

The article presents a literature review on the study of genetic predisposition to myocardial infarction by the GWAS method. In particular, the results of scientific research conducted in the period from 2010 to September 2021 in a number of countries, such as the USA, France, Germany, Ireland, the Netherlands, China, Japan, Poland, Russia, are described.

Keywords: myocardial infarction, single nucleotide polymorphisms, GWAS, genetic predisposition, associated genes.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (далее - ССЗ) являются общим термином, который описывает ряд состояний, вызванных тромбозом или образованием жировых бляшек внутри артерий, вследствие чего артерии теряют эластичность и происходит их сужение (атеросклероз). Основными ССЗ являются ишемическая болезнь сердца (далее - ИБС), инсульт, атеросклероз периферических сосудов и поражение аорты. ССЗ имеют мультифакториальную природу с рядом потенциально изменяемых (модифицируемых) факторов риска. Установленные во Фремингемском исследовании факторы риска по возрасту, полу, курению, артериальному давлению, общему холестерину, липопротеидам высокой плотности доказали взаимосвязанность факторов риска у каждой изученной популяции [1-4].

Согласно информации Всемирной организации здравоохранения (далее - ВОЗ), количество случаев смерти в результате инфарктов и инсультов составляет 12 млн. человек в год. По статистическим данным за 2019 год, 17,9 миллионов человек умерли в результате ССЗ, что составило 32% всех случаев смерти в мире. Причиной 85% этих смертей являются сердечные приступы и инсульты. Более трех четвертей смертей от ССЗ приходится на страны с низким и средним уровнем доходов [5-6].

ССЗ чаще диагностируются у молодых людей. Многочисленные исследования показали, что ССЗ появляются в последствии различных факторов риска, но некоторые факторы можно обойти, если изменить образ жизни и привычки, хоть и многие из основных факторов риска не поддаются изменению. По прогнозам ВОЗ, с каждым годом ближе к 2030 году около 25 миллионов человек будут умирать от ССЗ.

Также и в Казахстане одной из основных причин смертности являются заболевания сердечно-сосудистой системы (далее - ССС). В европейских странах по данным статистики ВОЗ, показатели смертности по

причине болезней системы кровообращения (далее - БСК) почти в два раза меньше, чем в Республике Казахстан.

Показатель смертности от болезней системы кровообращения в нашей стране выражен в 500- 600 случаев на 100 тысяч человек населения по данным НИИ кардиологии и внутренних болезней Республики Казахстан. В республике зарегистрировано почти два миллиона человек, страдающих ССЗ (12% населения страны) [7-8].

Показатель заболеваемости БСК за последние десять лет в Казахстане вырос в 1,7 раза. Казахстан находится на девятом месте рейтинга смертности от ИБС в СНГ. Также по статистике, практически каждый десятый казахстанец страдает ИБС, при этом среди умерших от нее, на сегодня - большая доля экономически активного населения в возрасте от 18 до 64 [9,10,11].

Согласно государственной программе развития здравоохранения РК снижение смертности от БСК в Казахстане является одним из главных векторов национальной политики в области здравоохранения.

Специалисты ВОЗ считают, что 1/3 снижения смертности от ССЗ может быть обеспечено за счет клинических вмешательств и развития лекарственной терапии, также и изменения привычек в образе жизни, среди которых правильное питание, физические упражнения, контроль за течением артериальной гипертензии, и прекращение курения.

Инфаркт миокарда (далее- ИМ) является одним из наиболее распространенных мультифакториальных (комплексных) и полигенных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

ИМ характеризуется некрозом участка миокарда вследствие прекращения кровоснабжения данного участка, и является одной из клинических форм ИБС.

Факторы, способствующие развитию ИМ, подразделяются на 2 группы: корригируемые и некорригируемые. К некорригируемым факторам риска относятся пол (преи-

мущественно мужской), пожилой возраст и наследственная предрасположенность, определяемая генетическими факторами. Артериальную гипертензию, сахарный диабет, заболевания сердца (прежде всего ИБС), курение, злоупотребление алкоголем, неправильный режим питания, гиподинамию, гиперхолестеринемию и, главное, атеросклеротический процесс в коронарных сосудах относят к корригируемым факторам риска [12]. Вследствие наличия связи между всеми этими факторами их совместное присутствие может непропорционально увеличивать риск развития ИМ.

Исследования роли генетического полиморфизма в формировании предрасположенности к ИМ являются актуальными, в ходе которых также изучается связь ИМ с другими фенотипами: характером клинического течения, развитием повторных сердечно-сосудистых событий, индивидуальной эффективностью того или иного лекарственного препарата (фармакогенетика). Такие исследования могут облегчить прогноз развития, а также расширить современное понимание этиологии и патогенеза ИМ, и облегчить течение заболевания и выбор лекарственных препаратов.

Наследственная предрасположенность к инфаркту миокарда изучается различными методами (семейный анамнез, определение генов-кандидатов, проведение репликативного генотипирования, посредством GWAS-анализа).

Репликативные исследования являются важной составляющей поиска генетической компоненты. Целью проведения данных исследований является изучение ассоциаций генетических маркеров. Все маркеры, выявляемые при генетической типировании, требуют репликации на независимых выборках.

GWAS-анализ является одним из широ-

когеномных ассоциативных исследований, устанавливающим связь между какими-либо признаками и генетическими маркерами. В его основе находится статистическая процедура, определяющая значимость различия того или иного однонуклеотидного полиморфизма (SNP - Single-Nucleotide Polymorphisms) между группами больных и здоровых людей.

Результаты проведения GWAS исследований в разных популяциях продемонстрировали, что полигенное наследование распространенных генетических вариантов с небольшим эффектом составляет наибольшую часть риска развития многофакторных заболеваний.

На основании данных GWAS разработана полигенная шкала, которая позволяет рассчитать риск развития воспалительных заболеваний кишечника, рака молочной железы, раннего ИМ, фибрилляции предсердий и сахарного диабета 2 типа [13].

В связи с вышеизложенным целью статьи является обзор результатов исследований и литературы по изучению генетической предрасположенности к инфаркту миокарда с помощью анализа GWAS.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Литературный поиск осуществлялся через PubMed, Medline, ProQuest, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Clinicaltrials.gov and Web of Science с 2010 года по сентябрь 2021 года. Строки поиска содержали термины и ключевые слова «инфаркт миокарда», «однонуклеотидные полиморфизмы (SPN)» и «исследования общегеномных ассоциаций (GWAS)».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Учеными из разных стран проведены исследования по изучению генетической предрасположенности к инфаркту миокарда методом GWAS (таблица 1).

Таблица 1 - Результаты исследований по идентификации однонуклеотидных полиморфизмов к инфаркту миокарда

Страны	Год	Кол-во изученных SNP	SNP в локусах генов, связанные с ИМ
Россия (Сибирь) [18]	2019	6	ITGA4(rs1143674), CDKN2B-AS1(rs1333049), KIAA1462(rs3739998), ADAMDEC1(rs3765124), AQP2 (rs2878771) TAS2R38(rs1726866)
Германия [19]	2019	5	PCSK9 (rs562556), APOE (эпсилон-полиморфизм, rs7412 rs429358), LPL (rs320), MTHFR (rs1801133), eNOS (rs2070744)
Саудовская Аравия [22]	2016	4	rs10757274_G, rs1333045_C, rs9982601_T
США, Франция, Германия, Ирландия, Нидерланды [23]	2016	60	9p21 (rs1333049)
Япония [24]	2015	29	CNNM2, FLT1, LPL, PSRC1, CDKN2B Гены -AS1 и PNACTR1
Япония и Корея [25]	2010	70	rs6929846 BTN2A1, rs2569512 ILF3
Япония [26]	2007	164	190T -> C (Trp64Arg) ADRB3, 1018C -> T (Thr145Met) GP1BA, A -> G (Ile646Val) AKAP10, 55C -> T UCP33, 603A -> G F3 и -11377C -> G, ADIPOQ, 1018C -> T GP1BA, 4G -> 5G PAI1
Китай [27]	2014	9	rs12190287, rs12413409, rs1412444, rs1746048 и rs49775743, rs1122608, rs3798220 и rs579459
Польша [28]	2012	17	Leu125Val <i>PECAMI</i> и A1 / A2 <i>FVII</i>
Коста-Рики [29]	2006	8	Факторы риска V Лейден (FVL), фактор V HR2 (FVHR2), фактор II 20210G> A (FII), фактор VII IVS7 (FVII IVS7), фактор VII Arg353Gln (FVII), фактор XIII Val34Leu (FXIII), метилентетрагидрофолатредуктаза C677T (MTHFR)

Показано, что в группе больных с ранним ИМ высокий полигенный индекс (наследование многих генетических вариантов с небольшим эффектом) встречается в 10 раз чаще, чем моногенные формы семейной гиперхолестеринемии [14]. Исследования GWAS выявили около 50 локусов, ассоциированных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ИМ [15, 16]. Однако работ, посвященных изучению генетической подверженности ИМ как отдельного фенотипа, проведено значительно меньше [17].

Исследователи из России в 2019 году изучали генетическую предрасположенность к инфаркту миокарда в разных возрастных группах, проживающих в Сибири [18]. Была сформирована группа пациентов с ИМ (n= 355, возраст 58.9 ± 8.8 лет), поступивших в Кемеровский кардиологический диспансер с диагнозом острого коронарного синдрома. Данная группа была разделена на 2 подгруппы: «ранний ИМ» (первый ИМ в возрасте до 60 лет; n= 121, 67 мужчин и 54 женщины) и «поздний ИМ» (первый ИМ в возрасте после 60 лет; n= 234, 154 мужчины и 80 женщин). В качестве контрольной группы была использована выборка, состоящая из жителей Сибирского региона (n= 285, 154 мужчины и 131 женщина, возраст 56.7 ± 10.1 лет). Все обследованные индивиды по этнической принадлежности были русскими.

Результаты исследования продемонстрировали, что с риском развития ИМ ассоциированы генотипы GG гена ITGA4(rs1143674), CC гена CDKN2B-AS1(rs1333049), CC гена KIAA1462(rs3739998), AA гена ADAMDEC1(rs3765124), GG гена AQP2(rs2878771) и TT гена TAS2R38(rs1726866). Варианты генов ITGA4, CDKN2B-AS1, KIAA1462 и ADAMDEC1 были ассоциированы с ИМ в общей группе больных. При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от возраста первого ИМ выявлено, что с ранним ИМ связаны варианты генов ITGA4, CDKN2B-AS1, KIAA1462,

ADAMDEC1 и AQP2. В то же время с ИМ, возникшем в возрасте старше 60 лет, ассоциирован полиморфизм генов ITGA4, CDKN2B-AS1, KIAA1462 и TAS2R38, причем для гена CDKN2B-AS1 показана ассоциация аллеля C, тогда как частоты генотипа CC не достигли статистически значимых различий между сравниваемыми подгруппами.

Таким образом, гены ITGA4, CDKN2B-AS1 и KIAA1462 можно назвать общими относительно риска развития ИМ (независимо от возраста возникновения первого события). Гены ADAMDEC1, AQP2 и TAS2R38 можно условно отнести к «специфическим», поскольку для них получены возраст-зависимые ассоциации: гены ADAMDEC1 и AQP2 связаны с риском ИМ в раннем возрасте, а ген TAS2R38 ассоциирован с развитием ИМ в возрасте 60 лет и старше.

В связи с вышеизложенным, расчет генетических расстояний является одним из способов доказательства того, что выбранные для анализа генетические варианты связаны с развитием ИМ и могут дифференцировать ИМ, как по статусу заболевания, так и по возрасту возникновения первого ИМ.

Sabine Westphal et al. (Германия, 2019) провели полногеномное исследование ассоциации инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, острого инсульта, острого повреждения почек и делирия после кардиохирургических операций [19].

Исследование GWAS включало использование 1170 образцов ДНК из когорты исследования RIPHeart (Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery) (871 мужчина, 299 женщин) 1204 пациентов, перенесших плановую кардиохирургическую операцию, потребовавшую искусственного кровообращения (например, аортокоронарное шунтирование, хирургия клапана, протезирование восходящей аорты) в период с января 2011 года по май 2014 года. Были протестированы 547 644 варианта для выяв-

ления генов-кандидатов, которые предопределяют основные осложнения после операции на сердце.

Послеоперационная фибрилляция предсердий наблюдалась у 27,4% (242/882) пациентов, ИМ - у 8,5% (87/1026), острая почечная недостаточность - у 4,9% (52/1072) и инсульт - у 1,5% (17/1106).

Результаты исследования немецких ученых выявили несколько полиморфизмов, связанных с этими осложнениями. В большинстве случаев локусы не являются кодирующими, и многие локусы далеки от обнаруженных генов в некодирующих областях, влияние SNP на гены полностью неизвестно или функции затронутых генов неизвестны.

Репликационное исследование генетической предрасположенности к инфаркту миокарда у русской популяции было направлено на изучение ассоциации вариантов генов PCSK9, APOE, LPL, MTHFR, eNOS и области 9p21 с риском развития ИМ [20].

Группа больных включала 405 человек (средний возраст $\pm 57.5 \pm 12.8$ лет). Из них 271 мужчина (ср. в. 53.4 ± 11.9 лет) и 134 женщины (ср. в. 65.6 ± 10.3 лет). Диагноз ИМ ставился согласно критериям. Контрольная группа состояла из 198 лиц, русских, без ССЗ в анамнезе, ср. в. 59.8 ± 13.3 лет. Из них 112 мужчин (ср. в. 57.1 ± 11.9 лет) и 86 женщин (ср. в. 63.2 ± 14.2 лет).

В поисках генетических маркеров риска инфаркта миокарда, обладающих прогностической значимостью для русского этноса, провели репликационное исследование ассоциации с ИМ вариантов генов PCSK9 (rs562556), APOE (эпсилон-полиморфизм, rs7412 и rs429358), LPL (rs320), MTHFR (rs1801133), eNOS (rs2070744) и области 9p21 (rs1333049) у 405 пациентов, перенесших ИМ, в сравнении с 198 индивидами контрольной группы. Наблюдали значимую ассоциацию вариантов генов липидного обмена PCSK9, APOE и LPL, а также гена eNOS с ИМ. Варианты гена MTHFR и

rs1333049 области 9p21 оказались незначимыми поодиночке, но входили в состав нескольких различных ИМ-ассоциированных аллельных сочетаний, обнаруженных с помощью мультлокусного анализа. Нелинейных эпистатических взаимодействий между компонентами найденных сочетаний не обнаружено.

Исследователями был сделан вывод, что кумулятивный эффект генов в составе сочетания возникает в результате суммирования их малых независимых вкладов. Была проведена оценка прогностической значимости аддитивной композитной модели, построенной с использованием генов PCSK9, APOE, LPL и eNOS как генетических маркеров.

Pim van der Harst et al. (Великобритания, 2017) идентифицировали 64 новых генетических локуса риска для ИБС и провели точное картирование всех 161 локуса риска, чтобы получить достоверный набор причинно-следственных вариантов. Генетические варианты риска развития ИБС были связаны с фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью и летальным исходом [21].

Исследователи из Саудовской Аравии в 2016 году выполнили GWAS для выявления ИБС и ИМ у 5668 участников с использованием платформы генотипирования Affymetrix Axiom [22].

Результаты показали в 16 локусах значительную ($P < 5 \times 10^{-8}$) или предполагающую ассоциацию GWAS ($P < 1 \times 10^{-5}$) с ИБС или ИМ у этнических саудовских арабов. rs10738607_G в гене CDNK2A / B был связан с ИБС. Два других SNP на том же гене, rs10757274_G и rs1333045_C, rs9982601_T на KCNE2 были связаны с ИМ.

Исследование выявило варианты предрасположенности к ИБС и ИМ, позволяющие провести более детальные генетические исследования этих заболеваний среди населения Ближнего Востока.

В 2016 году было проведено полногеномное исследование ассоциации по ИМ и

ИБС, целью которого явилось изучение результатов проспективных когортных исследований, проведенных в США, Франции, Германии, Ирландии, Нидерланды [23]. GWAS-анализ инцидентного инфаркта миокарда и ИБС был двухэтапным с участием 64 297 человек (включая 3898 случаев ИМ, 5465 случаев ИБС). Результаты показали следующее: SNP локуса 9p21 (rs1333049) лишь незначительно был связан с ИМ (HR = 1,09, p-значение = 0,02) и незначительно с ИБС (HR = 1,06, p-значение = 0,08). Среди исходной когорты тех, кто испытал ИМ во время последующего наблюдения, аллель риска rs1333049 был связан со сниженным риском последующей смертности (HR = 0,90, p-значение = $3,2 \times 10^{-3}$).

Результаты показали, что связь локуса 9p21 как с повышенным риском первого ИМ, так и с большей выживаемостью после ИМ подчеркивает важность дизайна исследования для изучения генетических детерминант сложных нарушений.

Авторы из Японии (2015 год) изучали возможную ассоциацию ИМ у японцев с 29 SNP, идентифицированными как локусы восприимчивости к ИМ или ИБС с помощью мета-анализов GWAS [24].

В исследуемую популяцию вошли 4 153 человека из Японии, в том числе 1824 пациента с ИМ (1468 мужчин и 356 женщин) и 2329 человек из контрольной группы (1029 мужчин и 1300 женщин), которые либо посетили амбулаторные клиники, либо были госпитализированы в участвующие больницы в период с 2002 по 2012 год из-за различных симптомов или для ежегодной проверки состояния здоровья. 1824 пациента с инфарктом миокарда прошли коронарную ангиографию и левую венгерулографию

Результаты продемонстрировали, что 6 SNP в CNNM2, FLT1, LPL, PSRC1, CDKN2B. Гены -AS1 и PHACTR1 были значительно связаны с ИМ. rs12413409 из CNNM2, rs264 из LPL, rs9369640 из PHACTR1, rs9319428 из FLT1, rs599839 из PSRC1 и rs4977574 из CDKN2B-AS1 являются локусами воспри-

имчивости к ИМ у японцев.

Исследователи из Японии и Кореи (2010) провели исследование GWAS для выявления генетических вариантов, которые вызывают предрасположенность к ИМ в популяциях данных стран [25].

Были обследованы 17 447 человек. Японские тематические панели А, В и С включали 134 человека с ИМ и 137 контрольных, 1431 человек с ИМ и 3161 контрольную, и 643 человека с ИМ и 1347 контрольных соответственно, тогда как корейская популяция включала 1880 человек с ИМ и 8714 контрольных.

Результаты исследования продемонстрировали, 70 SNP в значительной степени ($P < 1,0 \times 10^{-7}$), связанных с ИМ с помощью GWAS, были дополнительно исследованы на японской предметной панели В, выявив два SNP (rs6929846 BTN2A1, rs2569512 ILF3), которые должны быть значимо ($P < 0,0007$) связано с ИМ. SNP rs6929846 BTN2A1, но не rs2569512 ILF3, также был в значительной степени связан с ИМ в японской группе субъектов С. Однако ассоциация ни rs6929846, ни rs2569512 с ИМ не была воспроизведена в корейской популяции. BTN2A1 может быть геном восприимчивости к ИМ у японцев.

Tetsuro Yoshida et al. (Япония, 2007) провели исследование по изучению ассоциации полиморфизма генов с ИМ у лиц с различным липидным профилем [26].

Исследуемая популяция включала 2682 неродственных японцев (1796 мужчин, 886 женщин), в том числе 1113 субъектов (869 мужчин, 244 женщины) с ИМ и 1569 человек из контрольной группы (927 мужчин, 642 женщины). Анализ показал, что 7 различных полиморфизмов были достоверно ($P < 0,005$) связаны с ИМ у лиц с низкой или высокой концентрацией холестерина ЛПВП или ЛПНП или ТГ в сыворотке: 190T -> C (Trp64Arg) полиморфизм ADRB3 у лиц с низким уровнем холестерина ЛПВП; полиморфизм 1018C -> T (Thr145Met) GP1BA, полиморфизм A -> G (Ile646Val) AKAP10 и

полиморфизм -55С -> Т UCR3 у лиц с высоким уровнем холестерина ЛПВП; полиморфизм -603А -> G F3 и -11377С -> G полиморфизм ADIPOQ у лиц с низким уровнем холестерина ЛПНП; полиморфизм 1018С -> Т GP1ВА у лиц с низким уровнем ТГ; и полиморфизм 4G -> 5G PAI1 у лиц с высоким ТГ. Никакого полиморфизма не было связано с ИМ у лиц с высоким уровнем холестерина ЛПНП.

Эти результаты предполагают, что полиморфизм, связанный с ИМ, может различаться у людей с различным липидным профилем. Таким образом, стратификация субъектов в соответствии с липидными профилями может иметь важное значение для персонализированной профилактики ИМ на основе генетической информации.

У Wang et al. (Китай, 2014) изучали генетические варианты, связанные с инфарктом миокарда, и факторы риска у населения Китая. Исследование включали 2365 пациентов с ИМ и 2678 несвязанных контрольных групп [27].

Выявлено, что SNP rs12190287, rs12413409, rs1412444, rs1746048 и rs4977574 были значимо связаны с ИМ в аддитивных моделях, а rs12190287, rs12413409, rs4977574 были значимо связаны с фенотипами ИМ в одно и то же время. 3 SNP rs1122608, rs3798220 и rs579459 в значительной степени связаны с факторами риска ИМ, хотя они не связаны с ИМ в китайской популяции.

Авторы из Польши (2012 год) изучали генетические полиморфизмы и риск инфаркта миокарда у 272 пациентов в возрасте до 45 лет [28].

Значительный коронарный стеноз (выше 75%) был связан с семью полиморфизмами: С667Т MTHFR, К469Е ICAM1, -1607 1G /2G MMP1, -1612 5А / 6А MMP3, К167N LOX-1, -675 4G / 5G PAI и IVS7 FVII (Таблица 5). Три фактора были связаны с развитием ИМ: высокий уровень липопротеинов низкой плотности, высокий уровень триглицеридов и курение.

Исследование, проведенное в Коста-Рике (2006 год) было направлено на изучение общих полиморфизмов и сердечно-сосудистых факторов у 201 пациентов с инфарктом миокарда [29,30].

Распространенность курения, сахарного диабета, гипертония и гиперхолестеринемия были значительно выше в основной группе по сравнению с контролем.

Генотип FXIII 34LeuLeu обнаружен в 12,2% пациентов контрольной группы, что было значительно выше, чем 4,6% в наблюдаемой. Никаких существенных различий в частотах аллелей других проанализированных полиморфизмов пациент и контрольная группа наблюдались. Кроме того, необычные мономеры (4, 5 и 8) FVII IVS7 были обнаружены в контроли, без статистической значимости. Факторами риска, значительно связанными с ИМ, были: уровни фибриногена, курение, сахарный диабет, семейный анамнез, ожирение и гипертония. Также полиморфизм, связанный с инфарктом миокарда, может различаться у людей с различным липидным профилем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение генотипов SNP является информативным для оценки генетического риска ИМ. Генетические полиморфизмы предрасположенности к ИМ недостаточно изучены в Казахстане. В связи с этим актуальным является проведение GWAS-анализа в нашей стране, которое позволит проводить раннюю диагностику ИМ и профилактику лиц, предрасположенных к этому заболеванию среди лиц казахской популяции.

Литература

1. Бекбергенова Ж.Б., Умбетжанова А.Т и др. Руководство для медицинских сестер расширенной практики по оценке риска и профилактике сердечно – сосудистых заболеваний. //Нур-Султан: Республиканский центр развития здравоохранения, 2019. – 72с.

2. Castelli W.P. *Epidemiology of coronary*

- heart disease: the Framingham study. Am J Med* 1984;76(2A):4-12.8 National Records of Scotland. Scotland's Census 2011. <http://www.scotlandscensus.gov.uk/ethnicity-identity-language-andreligion>
3. Yusuf S. et al. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360(9326):2.
 4. Всемирная организация здравоохранения, статистические данные за 2018-2019 гг.
 5. Всемирная организация здравоохранения, статистические данные за 2019 год.
 6. The World Mortality Report 2015, prepared by the United Nations Population Division, provides a comprehensive set of mortality estimates for the world's countries and their aggregates, along with an inventory of the availability of data for the estimation of adult and child mortality at the national level. <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/mortality/world-mortality-cdrom2015.shtml>
 7. Всемирная организация здравоохранения, статистика о ведущих причинах смертности и инвалидности во всем мире за период 2000-2019 гг. <https://www.who.int/ru/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
 8. Yusuf S., Hawken S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case – control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
 9. Всемирная организация здравоохранения, статистические данные Казахстан
 10. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Lancet* 2016;388(10053):1659-724.
 11. Всемирная организация здравоохранения, информация о заболеваемости, 2019 год.
 12. Sesso H.D., Lee I.M. et al. Maternal and Paternal History of Myocardial Infarction and Risk of Cardiovascular Disease in Men and Women. *Circulation* 2001;104(4):393-8.
 13. Schunkert H., Erdmann J. et al. Genetics of myocardial infarction: a progress report // *Eur Heart J.* 2010. 31(8). Pp. 918-925].
 14. Khera A.V., Chaffin M., Aragam K.G. et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat. Genet.* 2018;50:1219–1224.
 15. Khera A.V., Chaffin M., Zekavat S.M. et al. Whole genome sequencing to characterize monogenic and polygenic contributions in patients hospitalized with early-onset myocardial infarction. *Circulation.* 2019;139:1593–1602
 16. Dehghan A., Bis J.C., White C.C. et al. Genome-wide association study for incident myocardial infarction and coronary heart disease in prospective cohort studies: the CHARGE Consortium. *PLoS One.* 2016
 17. McPherson R., Tybjaerg-Hansen A. Genetics of coronary artery disease. *Circ. Res.* 2016;118:564–578.
 18. Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Babushkina N.P. et al. Genetic Predisposition to Early Myocardial Infarction. *Mol Biol (Mosk).* 2020 Mar-Apr;54(2):224-232. Russian. doi: 10.31857/S0026898420020044. PMID: 32392191. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392191/>
 19. Westphal S., Stoppe C., Gruenewald M. et al. RIPHeart-Study Collaborators. Genome-wide association study of myocardial infarction, atrial fibrillation, acute stroke, acute kidney injury and delirium after cardiac surgery - a sub-analysis of the RIPHeart-Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019 Jan 24;19(1):26. doi: 10.1186/s12872-019-1002-x. PMID: 30678657; PMCID: PMC6345037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30678657/>
 20. Кукава Н.Г., Титов Б.В., Осмак Г.Ж. и др. Мультилокусный анализ генетической предрасположенности к инфаркту миокарда у русских: репликационное исследование. *Acta Naturae*; Том 9 № 4 (35) 2017:77-86.
 21. Pie van der Harst P, Verweij N.

Identification of 64 Novel Genetic Loci Provides an Expanded View on the Genetic Architecture of Coronary Artery Disease. Circ Res. 2018 Feb 2;122(3):433-443. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.312086. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29212778; PMCID: PMC5805277. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212778/>

22. Wakil S.M., Ram R., Muiya N.P. et al. *A genome-wide association study reveals susceptibility loci for myocardial infarction/coronary artery disease in Saudi Arabs. Atherosclerosis. 2016 Feb;245:62-70. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.019. Epub 2015 Nov 22. PMID: 26708285. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26708285/>*

23. Dehghan A., Bis J.C., White C.C. et al. *Genome-Wide Association Study for Incident Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease in Prospective Cohort Studies: The CHARGE Consortium. PLoS One. 2016 Mar 7;11(3):e0144997. doi: 10.1371/journal.pone.0144997. PMID: 26950853; PMCID: PMC4780701. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26950853/>*

24. Matsuoka R., Abe S., Tokoro F. et al. *Association of six genetic variants with myocardial infarction. Int J Mol Med. 2015 May;35(5):1451-9. doi: 10.3892/ijmm.2015.2115. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25738804. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738804/>*

25. Yamada Y., Nishida T., Ichihara S. et al. *Association of a polymorphism of *BTN2A1* with myocardial infarction in East Asian populations. Atherosclerosis. 2011 Mar;215(1):145-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.005. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21211798. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211798/>*

26. Yoshida T., Yajima K., Hibino T. et al. *Association of gene polymorphisms with myocardial infarction in individuals with different lipid profiles. Int J Mol Med. 2007 Oct;20(4):581-90. PMID: 17786291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17786291/>*

27. Wang Y., Wang L., Liu X. et al. *Genetic variants associated with myocardial infarction and the risk factors in Chinese population. PLoS One. 2014 Jan 27;9(1):e86332. doi: 10.1371/journal.pone.0086332. PMID: 24475106; PMCID: PMC3903528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24475106/>*

28. Sakowicz A., Fendler W., Lelonek M. et al. *Genetic polymorphisms and the risk of myocardial infarction in patients under 45 years of age. Biochem Genet. 2013;51(3-4):230-242. doi: 10.1007/s10528-012-9558-5 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3599159/>*

29. Salazar-Sánchez L., Chaves L., Cartin M. et al. *Common polymorphisms and cardiovascular factors in patients with myocardial infarction of Costa Rica. Rev Biol Trop. 2006 Mar;54(1):1-11. doi: 10.15517/rbt.v54i1.13978. PMID: 18457169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18457169/>*

30. Li Y, et al. *Meta-analysis of the association between angiotensin II receptor, type 1 gene *A1166C* polymorphism and coronary artery disease in Chinese populations. J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2013; 14: 82-90.*

МАҚАЛАЛАРДЫ ӘЗІРЛЕУ ЕРЕЖЕЛЕРІ ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ SUBMISSION GUIDELINES

Требования к оформлению текста для авторов

Очередность оформления научных статей в научно-практическом журнале «Вестник Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан»:

1. УДК, статья начинается с указанием кодов – УДК;
2. ФИО;
3. Место работы, город и страна;
4. Заголовок;
5. Аннотация (на языке статьи);
6. Ключевые слова;
7. Текст статьи;
8. Библиография (список литературы);
9. Дополнительно: тема публикаций, Ф.И.О. авторов, место работы, город, страна и аннотация с ключевыми словами (на 3-х языках: казахский, русский, английский).

Титульная страница указывается:

1. Заглавие статьи - работы должно быть по возможности кратким (не более 120 знаков), точно отражающим ее содержание. Следует избегать заглавий в форме вопросительных предложений, а также заглавий, смысл которых можно прочесть неоднозначно. Необходимо использовать только стандартные сокращения (аббревиатуры), не применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится аббревиатура, должен предшествовать первому применению данного сокращения в тексте.

2. Фамилии и инициалы каждого из авторов (шрифтом Times New Roman, жирным, кегль – 12).

3. Полное название всех организаций, к которым относятся авторы. Если авторы работают в разных учреждениях, то связь каждого автора с его организацией осуществляется с помощью звездочки верхнего регистра.

ОПЫТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОЖИДАЕМОЙ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ СМЕРТНОСТИ ПРИ ПОТЕПЛЕНИИ КЛИМАТА НА ПРИМЕРЕ ГОРОДА АРХАНГЕЛЬСКА

Д. А. Шапошников, Б. А. Ревич, *В. П. Мелешко, *В. А. Говоркова,
*Т. В. Павлова, **Ж. Л. Варакина

Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН, г. Москва

**Главная геофизическая обсерватория им. А. И. Воейкова, г. Санкт-Петербург*

***Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск*

** Примечание: (на 3-х языках)*

АННОТАЦИЯ (абстракт) – краткая характеристика научной статьи с точки зрения ее назначения, содержания, вида, формы и других особенностей.

Аннотация выполняет следующие **функции**:

- дает возможность установить основное содержание научной статьи, определить ее релевантность и решить, следует ли обращаться к полному тексту статьи;
- используется в информационных, в том числе автоматизированных системах для поиска информации. Аннотация должна включать характеристику основной темы, проблемы научной статьи, цели работы и ее результаты. В аннотации указывают, что нового несет в себе данная статья в сравнении с другими, родственными по тематике и целевому назначению.

Рекомендуемый средний **объем аннотации 250 печатных знаков** и в конце дополнительно перевод на казахском (**ТҮЙІНДІ**) и английском языке (**SUMMARY**).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА должны быть на 3-х языках (казахский/**кілт сөздер**, английский/**key words**).

ТЕКСТ СТАТЬИ - должен иметь следующую структуру.

- **Введение.** В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации (до 2 страниц).
- **Материал и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики материала исследования (например, пациентов), все методы исследований, применявшиеся в работе. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывается производитель и страна. Дается подробное описание статистических методов и статистический пакет, применявшийся при обработке результатов.
- **Результаты и обсуждение.** Данные предоставляются в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не допускается повтор всех данных из таблиц и рисунков. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ). Необходимо подчеркнуть новизну результатов собственного исследования и, по возможности, сопоставить их с данными других исследователей. В обсуждение можно включать обоснованные рекомендации и краткое заключение (выводы). Обзоры, лекции и редакционные статьи могут оформляться иначе.

Цифровой материал - представляется, как правило, в виде таблиц, располагающихся в вертикальном направлении листа. Они должны иметь порядковый номер, название, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию.

Иллюстрации (фотографии, рисунки, чертежи и т. д.) - должны иметь порядковый номер, наименование, содержать объяснение всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений, сведения об увеличении, методе окраски или импрегнации материала (в обязательном порядке предоставляется электронный вариант). Данные рисунков не должны повторять данные таблиц. Качество иллюстраций должно обеспечивать их четкое воспроизведение, фотографии должны быть контрастными, черно-белыми. На обороте каждой иллюстрации ставится порядковый номер, фамилия автора и пометка «верх». Фотографии авторам не возвращаются.

Электронный вариант фотографий и рисунков должен быть выполнен в формате .jpg (показатель качества не ниже 8), .tif (без сжатия, 300 dpi), диаграммы и графики — в формате.doc или .xls. (программа Excel). В диаграммах и графиках должны быть четко подписаны оси и значения данных. Наличие таблицы данных, по которым строится график или диаграмма, обязательно. Чер-

но-белые полутоновые изображения должны быть сохранены как grayscale. Носители: CD-диски, USB-flash.

Дополнительно предоставляется возможность опубликования иллюстраций к статье в виде цветных вкладок.

Перед списком литературы редакция рекомендует указывать регистрационные номера **ORCID** и **SPIN** для всех авторов статьи. Это необходимо для идентификации читателями других статей авторов и повышения их цитируемости. Вышеперечисленные номера (при их отсутствии) необходимо создать на следующих сайтах:

Для получения ORCID — <https://orcid.org/register> ;

Для получения SPIN — http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp;

Список литературы должен представлять собой краткое библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с ГОСТ 7.0.5–2008.

БИБЛИОГРАФИЯ (список литературы) - шрифтом Times New Roman печатается через 1,5 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером, не более 30 источников; для клинических обзоров — не более 70. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылки на них в тексте). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. Названия журналов должны быть сокращены в соответствии с принятым в Index Medicus правилом.

Порядок составления списка следующий: а) автор(ы) книги или статьи; б) название статьи, журнала, книги; в) выходные данные (город, год, том, номер, страницы). При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются 3 первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе — «et al.»). Помимо авторов книг следует указать редакторов или составителей. Если ссылка дается на

главу из книги, сначала упоминаются авторы главы, название книги после двойного деления и выходные данные.

В соответствии с требованиями международных систем цитирования библиографические списки (References) должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны предоставлять список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала, а другой — в романском алфавите. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русско - (белорусско -) язычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: авторы (транслитерация), перевод названия статьи или книги на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian). На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться простой программой транслитерации русского текста в латиницу.

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии, кроме названия книги или статьи, на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.

3. Переводим с помощью переводчика Google название статьи, монографии, сборника, конференции и т. д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, потребует редактиро-

вания.

4. Объединяем описания в транслите и переводное, оформляя в соответствии с принятыми правилами. При этом необходимо раскрыть место издания (например, Moscow) и, возможно, внести небольшие технические поправки.

5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи:

Описание русскоязычного варианта статьи из журнала:

1. Krasovskiy G. N., Yegorova N. A., Vykov I. I. *Methodology of harmonizing hygienic standards for water substances, and its application to improving sanitary water legislation. Vestnik RAMN. 2006; 4: 32—6 (in Russian).*

Описание статьи из электронного журнала:

2. Белозеров Ю. М., Довгань М. И., Османов И. М. и др. *Трофотропное влияние карнитена у подростков с пролапсом митрального клапана и повышенной утомляемостью. 2011. Available at: http://www.rosmedportal.com/index.php?option=com_content&view=article&id...*

(Accessed 31 October 2013).

Описание русскоязычной книги (монографии, сборника):

3. Pokrovskiy V. M., Korot'ko G. F., eds. *Human physiology. 3rd ed. Moscow: Meditsina; 2013. (in Russian);*

4. Latyshev V. N. *Tribology of cutting. v. 1: Frictional processes in metal cutting. Ivanovo: Ivanovo St. Univ.; 2009. (in Russian).*

Описание Интернет-ресурса:

5. *APA Style (2011). Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).*

Описание диссертации:

6. Semenov V. I. *Mathematical Modeling of the Plasma in the Compact Torus: diss. Moscow; 2003. (in Russian)*

Описание ГОСТа:

7. *State Standard 8.586.5—2005. Method of measurement. Measurement of flow rate and volume of liquids and gases by means of orifice devices. Moscow: Standartinform Publ.; 2007. (in Russian).*

Описание патента:

8. Palkin M. V. *The Way to Orient on the Roll of Aircraft with Optical Homing Head. Patent 2280590, RF; 2006. (in Russian).*

*Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО к статьям:

В статье должны использоваться только стандартные сокращения (аббревиатуры). Не должны применяться сокращения в названии статьи и в аннотации. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения). Специальные термины следует приводить в русском переводе.

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно анонимно рецензируются. Если у рецензентов возникают по статье вопросы, то она с комментариями рецензента возвращается автору. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи.

Редакция оставляет за собой право сокращать текст и вносить в него редакторские изменения, не искажающие смысл статьи (литературная и технологическая правка).

Автор, направляя статью в редакцию журнала, передает свои права на издание в журнале, размещение ее на сайтах журнала, научной электронной библиотеки eLibrary.ru. и в международных базах данных.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Статьи рекламного характера, а также посвященные юбилейным и памятным датам, отчеты о конференциях и съездах пу-

бликуются после предварительной оплаты. Статьи авторов, не являющихся подписчиками журнала, печатаются на платной основе, если статья не заказана редакцией.

Рукописи, не соответствующие указанным требованиям, не рассматриваются. Работы, не принятые к печати, авторам не возвращаются.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия редакции с обяза-

тельным указанием выходных данных журнала, в котором был опубликован материал.

*Редакция оставляет за собой право на редактирование. Статьи, оформленные без соблюдения данных требований, рассматриваться не будут и автору не возвращаются.

14. Адрес редакции: 010000, г. Астана, р-н Есиль, г. Нур-Султан, ул. Мәңгілік ел, 80, e-mail: vestnik_2002@mail.ru.

www.heraldmed.org

**СОДЕРЖАНИЕ /
МАЗМҰНЫ /
CONTENTS**

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

В.И. Павлова, Н.М. Федоров, П.Б. Зотов, Т.А. Гайсин,
Ю.С. Зотин, Е.Б. Подгальная, М.М. Абалканова
**2020 ЖЫЛЫ ТЮМЕНЬ ОБЛЫСЫНДА (ОКРУГТЕРСІЗ) ЖАҢА
КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯ ЖАҒДАЙЫНДА ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРДЕН
СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚ ПЕН ӨЛІМНІҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ
ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ.....5**

В.И. Павлова, Н.М. Федоров, П.Б. Зотов, Т.А. Гайсин,
Ю.С. Зотин, Е.Б. Подгальная, М.М. Абалканова
**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
И СМЕРТНОСТИ ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В
ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ (БЕЗ ОКРУГОВ) В 2020 ГОДУ В УСЛОВИЯХ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....5**

V.I. Pavlova, N.M. Fedorov, P.B. Zotov, T.A. Gaisin,
Y.S. Zotin, E.B. Podvalnaya, M.M. Abalkanova
**EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MORBIDITY AND MORTALITY FROM
MALIGNANT NEOPLASMS IN THE TYUMEN REGION (WITHOUT DISTRICTS)
IN 2020 UNDER THE CONDITIONS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION.....5**

А.С. Шакенова, А.Н. Жұмбаева, С.Ә.Әбдірахманова
**«ГЕМОПОЭЗДІК ДІҢ ЖАСУШАЛАРЫ»
ТЕРМИНІН ҰЛТТЫҚ ЗАҢНАМАДА ПАЙДАЛАНУ.....10**

А.С. Шакенова, А.Н. Жұмбаева, С.А. Абдрахманова
**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕРМИНА «ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ
СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ» В НАЦИОНАЛЬНОМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВЕ.....10**

A. Shakenova, A. Zhumbayeva, S. Abdrakhmanova
USE OF THE TERM «HEMOPROETIK STEM CELLS» IN DOMESTIC LAW.....10

**ПРАКТИКАЛЫҚ ДӘРІГЕР ҚЫЗМЕТІ
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА
ACTIVITIES OF PHYSICIAN**

В.В. Бенберин., Н.А.Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Д.Е.Туржанова СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ ТЕРІ МЕТАСТАЗДАРЫНЫҢ ФЛУРОСЦЕНТТІ ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРПИЯСЫНЫҢ ЕРЕКШКЛІКТЕРІ.....	16
В.В. Бенберин., Н.А.Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Д.Е.Туржанова ОСОБЕННОСТИ ФЛУРОСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ КОЖИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	16
V.V. Benberin, N.A. Shanazarov, R.I. Rakhimzhanova, D.E. Turzhanova FEATURES OF FLUOROSCENCE DIAGNOSTICS AND PHOTODYNAMIC THERAPY IN BREAST CANCER SKIN METASTASIS.....	16
ЗинченкоС.В., Галиев И.З., Шаназаров Н.А. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОИЗВОДНЫМИ 5-АЛК ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТКИ С ТРЕТИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ.....	19
Zinchenkos.V., Galiev I.Z., Shanazarov N.A. A CLINICAL CASE OF THE USE OF FLUORESCENT DIAGNOSTICS WITH 5-ALA DERIVATIVES IN THE SURGICAL TREATMENT OF A PATIENT WITH TERTIC HYPERPARATHYROIDISM.....	19
В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, Р.И. Рахимжанова, Т.Б. Ташпулатов, Д.Е. Туржанова ФОТОДИНАМИКАЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ ТЕРІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ДАМЫҒАН ЖӘНЕ ҚАЙТАЛАНАТЫН ТҮРЛЕРІН ЕМДЕУДЕГІ РӨЛІ.....	25
Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Рахимжанова Р.И.,Ташпулатов Т.Б., Налгиева Ф.Х., Ахметов К.Р., Туржанова Д.Е. РОЛЬ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАПУЩЕННЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ФОРМ РАКА КОЖИ.....	25
Benberin V.V., Shanazarov N.A., Rakhimzhanova R.I., Tashpulatov T.B., Nalgiyeva F.Kh., Akhmetov K.R., Turzhanova D.E. ROLE OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN TREATMENT OF ADVANCED AND RECURRENT FORMS OF SKIN CANCER.....	25
В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров., А.А. Амиркулова, Г.Б. Айдарбекова БАУЫРДЫҢ АЛКОГОЛЬСІЗ МАЙЛЫ АУРУЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫҚ КАРЦИНОМАҒА ДАМУ ҚАУПІ.....	37
В.В. Бенберин, Н.А. Шаназаров, А.А. Амиркулова, Г.Б. Айдарбекова НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И РИСК РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ.....	37

V.V. Benberin, N.A. Shanazarov, A.A. Amirkulova, G.B. Aidarbekova NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND THE RISK OF DEVELOPING HEPATOCELLULAR CARCINOMA.....	37
Исаева А.М. COVID-19 ПАНДЕМИЯСЫ КЕЗІНДЕГІ СЕПСИСТІҢ ЕРТЕ ДИАГНОСТИКА ЖӘНЕ ЕМДЕУ.....	44
Исаева А.М. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19.....	44
A. M. Issayeva EARLY DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SEPSIS DURING COVID-19 PANDEMIC.....	44
Абдыкеримова К.Б., Албаева Л.К., Ахилбек Д.Н., Торекул Д.Б. АУРУ СЕЗІМІНСІЗ ЖӘНЕ ТЕРІНІҢ СЕРПІМДІЛІГІН ЖОҒАРЫ ДЕҢГЕЙДЕ АРТТЫРУ: SMAS LIFTING	50
Абдыкеримова К.Б., Албаева Л.К., Ахилбек Д.Н., Торекул Д.Б. БЕЗБОЛЕЗНЕННЫЙ И ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ПОДТЯЖКИ КОЖИ: SMAS-ЛИФТИНГ.....	50
К. В. Abdykerimova, L. K. Albayeva, D. N. Akhilbek, D. B. Torekul. PAINLESS AND HIGHLY EFFECTIVE SKIN LIFTING METHOD: SMAS LIFTING....	50
Абдыкеримова К.Б., Канат А.К., Қадырғазы А.Т., Жұмабаев Т.Р. ДЕНЕ БІТІМДІ ӨЗГЕРТУ: ТОПОГРАФОАНАТОМИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕЛІКТЕРДІ ЕСКЕРУІМЕН БОЛАТЫН ЛИПОСАКЦИЯ	56
К.Б.Абдыкеримова, А.К.Канат, А.Т.Қадырғазы, Т.Р.Жұмабаев МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕЛА: ЛИПОСАКЦИЯ С УЧЕТОМ ТОПОГРАФОАНАТОМИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ.....	56
К.В. Abdykerimova, A.K. Kanat, A. T. Kadyrgazy, T. R. Zhumabayev BODY MODELING: LIPOSUCTION TAKING INTO ACCOUNT TOPOGRAPHIC FEATURES.....	56
Исаева А.М. БОСАНҒАННАН КЕЙІНГІ КҮЙЗЕЛІС: ҚАУП ЖӘНЕ ОНЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫ.....	65
Исаева А.М. ПОСЛЕРОДОВАЯ ДЕПРЕССИЯ: ГРУППЫ РИСКА И ДИАГНОСТИКА.....	65
A.M. Isayeva POSTPARTUM STRESS: DANGEROUS GROUPS AND ITS DIAGNOSIS.....	65
Жұбатырова Г.М. ИДИОПАТИЯЛЫҚ ҚАБЫНУ МИОПАТИЯСЫНЫҢ МАРКЕРЛЕРІ РЕТІНДЕ, АНТИ-Ю-1 СПЕЦИФИКАЛЫҚ АНТИДЕНЕЛЕРІНІҢ МИОЗИТІН АНЫҚТАУ.....	71
Жубатырова Г.М. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИОЗИТ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ АНТИ-Ю-1, КАК МАРКЕРОВ ИДИОПАТИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛНЫХ МИОПАТИЙ.....	71

Zhubatyrova G.

DETERMINATION OF MYOSITIS SPECIFIC ANTI-JO-1 ANTIBODIES AS MARKERS OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES.....71

**«ЗАМАНАУИ ОНКОЛОГИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЕМДЕУ ЖӘНЕ ОҒАЛТУ» КОНФЕРЕНЦИЯСЫНЫҢ МАТЕРИАЛДАРЫ
МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ «СОВРЕМЕННАЯ ОНКОЛОГИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ»
MATERIALS OF THE CONFERENCE «MODERN ONCOLOGY: CLINIC, DIAGNOSIS, TREATMENT AND REHABILITATION»**

Д.С.Нигметулла, Б.Б.Тайлаков, Б.Т.Жусупова,
Р.К.Кумисбекова, Б.А.Мусабеков, М.М.Советханова
ТАКСАНДАР ЖӘНЕ ӨНДІРУШІ ПЛАТИНДАР ТОБЫНЫҢ ПРЕПАРАТТАРЫМЕН ХИМИОТЕРАПИЯ ЖҮРГІЗГЕННЕН КЕЙНГІ ДАМИТЫН ПЕРИФЕРИЯЛЫҚ НЕЙРОПАТИЯНЫҢ ПАЙДА БОЛУ МЕХАНИЗМІ.....77

Д.С.Нигметулла, Б.Б.Тайлаков, Б.Т.Жусупова,
Р.К.Кумисбекова, Б.А.Мусабеков, М.М.Советханова
МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ ПРЕПАРАТАМИ ТАКСАНОВОГО И ПЛАТИНОВОГО РЯДА77

D.S.Nigmatulla, B.B.Taylakov, B.T. Zhusupova,
R.K.Kumisbekova, B.A.Musabekov, M.M.Sovetkhanova
MECHANISMS OF OCCURRENCE OF PERIPHERAL NEUROPATHY CAUSED BY CHEMOTHERAPY WITH TAXAN AND PLATINUM GROUPS.....77

М.Е.Тулетаев, Ж.Д.Жумагазин, М.М.Советханова
ОНКОЛОГИЯМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ COVID-19 –ДАН АЛДЫН АЛУ ВАКЦИНАЦИЯСЫ.....87

М.Е.Тулетаев, Ж.Д.Жумагазин, М.М.Советханова
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ВАКЦИНАЦИЯ ОТ COVID-19 У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ.....87

М.Е.Tuleutayev, Zh.D.ZHumagazin, M.M.Sovetkhanova
PREVENTIVE VACCINATION AGAINST COVID-19 IN CANCER PATIENTS.....87

М.Е.Тулетаев, Ж.Д. Жумагазин, Т.А.Курманов, М.М.Советханова М.М.
УРОТЕЛИАЛДЫ ҚУЫҚТЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ЕМДЕУДЕГІ ЦИТОСТАТИКАЛЫҚ ВИНФЛУНИН РӨЛІ.....92

М.Е.Тулетаев, Ж.Д. Жумагазин, Т.А.Курманов, М.М.Советханова М.М.
РОЛЬ ЦИТОСТАТИКА ВИНФЛУНИН В ТЕРАПИИ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ92

М.Е.Tuleutayev, Zh.D.ZHumagazin, T.A.Kurmanov, M.M.Sovetkhanova
CYTOSTATIC VINFLUNIN IN THE TREATMENT OF UROTHELIAL BLADDER CANCER.....92

Т.А.Курманов, Ш.М.Мугалбеков, Ж.Д.Жумагазин, М.Советханова ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯМЕН ЖӘНЕ ИЛЕОКОНДУИТПЕН ЖАСАЛАТЫН ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ЦИСТЭКТОМИЯ.....	96
Т.А.Курманов, Ш.М.Мугалбеков, Ж.Д.Жумагазин, М.Советханова ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ЦИСТЭКТОМИЯ С ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ И СОЗДАНИЕМ ИЛЕОКОНДУИТА.....	96
Т.А.Kurmanov, Sh.M.Mugalbekov, Zh.D.ZHumagazin, M.M.Sovetkhanova ENDOSCOPIC CYSTECTOMY WITH LYMPHADENECTOMY AND ILEOCONDUITIS CREATION.....	96
М.Е.Тулeутaeв, Ж.Д.Жумагазин, М.М.Советханова ГОРМОНҒА СЕЗІМТАЛ ЕМЕС ҚУЫҚ БЕЗІ ІСІГІ ЖӘНЕ ОНЫҢ ЕМІ.....	100
М.Е.Тулeутaeв, Ж.Д.Жумагазин, М.М.Советханова ГОРМОНО-НЕЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ.....	100
М.Е.Tuleutayev, Zh.D.ZHumagazin, M.M.Sovetkhanova HORMONE-INSENSITIVE PROSTATE CANCER AND ITS TREATMENT.....	100
Жумагазин Ж.Д., Тулеутаев М.Е., Курманов Т.А., М.М.Советханова ГОРМОНҒА СЕЗІМТАЛ ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ ЖҮЙЕЛІ ЕМІ.....	104
Жумагазин Ж.Д., Тулеутаев М.Е., Курманов Т.А., М.М.Советханова СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	104
М.Е.Tuleutayev, Zh.D.ZHumagazin, T.A.Kurmanov, M.M.Sovetkhanova SYSTEMIC TREATMENT OF HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER.....	104
Р.Қ. Күмісбекова, Н.А. Шаназаров, Б.Р. Бимбетов, Б.Т. Жүсіпова, Б.Ә. Мұсабеков, Б.Б. Тайлаков, Е. М. Кәрімбаева СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ ХИМИОТЕРАПИЯСЫНДА НУТРИТИВТІ ТАМАҚТАНУДЫҢ МАҢЫЗЫ.....	109
Р. К. Кумисбекова, Н.А.Шаназаров, Б.Р. Бимбетов, Б.Т. Жусупова, Б.А. Мусабеков, Б.Б. Тайлаков, Е.М. Каримбаева РОЛЬ НУТРИТИВНОГО ПИТАНИЯ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	109
R.K. Kumisbekova, N.A. Shanazarov, B.R. Bimbetov, B.T. Zhusupova, B.A. Musabekov, B.B. Taylakov, E.M. Karimbaeva ROLE OF NUTRITIVE NUTRITION IN BREAST CANCER CHEMOTHERAPY.....	109
М.Е.Тулeутaeв, Б.Б.Тайлаков, М.М.Канафина, С.А.Валиева, Б.К.Мустафина, А.Д.Кусаинов, М.М.Советханова СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕГІ ТРЕПАН-БИОПСИЯНЫҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ МӘНІ.....	115
М.Е.Тулeутaeв, Б.Б.Тайлаков, М.М.Канафина, С.А.Валиева, Б.К.Мустафина, А.Д.Кусаинов, М.М.Советханова ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПРИЦЕЛЬНОЙ ТРЕПАН-БИОПСИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	115

М.Е.Тулентаев, В.В.Тайлаков, М.М.Канафина, С.А.Балиева, В.К.Мустафина, А.Д.Кусайнов, М.М.Советханова DIAGNOSTIC VALUE OF AIMED TREPAN-BIOPSY IN BREAST CANCER.....	115
Ж.Д.Жумагазин, М.Е.Тулентаев, М.М.Советханова КЕЙБІР БАКТЕРИЯЛАР МИКРОБИОТАЛАРЫНЫҢ АСҚАЗАН-ШЕК ЖОЛДАРЫНЫҢ ШЫРЫШ ҚАБЫҒЫНА КАРЦИНОГЕНДІ ӘСЕРІ.....	120
Ж.Д.Жумагазин, М.Е.Тулентаев, М.М.Советханова КАНЦЕРОГЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ БАКТЕРИЙ МИКРОБИОТЫ НА СЛИЗИСТУЮ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА.....	120
Zh.D.Zhumagazin, M.E.Tuleutayev, M.M.Sovetkhanova CARCINOGENIC INFLUENCE OF CERTAIN BACTERIA MICROBIOTA ON THE MUCOSA OF THE GASTROINTESTINAL TRACT.....	120
Жумагазин Ж.Д., Тулентаев М.Е., Тайлаков Б.Б. БҮЙРЕКТІҢ ДИССЕМИАЛЫҚ РАҒЫН ЕМДЕУ.....	126
Жумагазин Ж.Д., Тулентаев М.Е., Тайлаков Б.Б. ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИРОВАННОГО РАКА ПОЧКИ.....	126
Zh.D.Zhumagazin, , M.E.Tuleutayev, B.B.Tailakov TREATMENT OF DISSEMINATED KIDNEY CANCER.....	126
Б.Б.Тайлаков, В.И.Богатырев, С.А.Валиева, М.М.Советханова ЮИНГ ІСІК ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ ДНҚ ПЛОИДТЫЛЫҒЫ ЖӘНЕ ПРОЛИФЕРАТИВТІ БЕЛСЕНДІЛІГІ.....	131
Б.Б.Тайлаков, В.И.Богатырев, С.А.Валиева, М.М.Советханова ПЛОИДНОСТЬ ДНК И ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ОПУХОЛИ ЮИНГА.....	131
В.В.Тайлаков, V.I.Bogatyrev, C.A.Valieva, M.M.Sovetkhanova DNA PLOIDY AND PROLIFERATIVE ACTIVITY OF EUING'S TUMOR CELLS.....	131
Н.Д.Бакиров, Б.Б.Тайлаков АСҚАЗАН РАҒЫ АУРУЫ КЕЗІНДЕ МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯНЫҢ РӨЛІ.....	137
Н.Д.Бакиров, Б.Б.Тайлаков РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА.....	137
N.D. Bakirov, B.B.Tailakov THE ROLE OF MOLECULAR BIOLOGY IN GASTRIC CANCER.....	137
Т.Д.Сатыбалдиев, К.И.Долженко, Н.Н.Джариев, Т.С. Ерубает, Д.М.Акашева ӨНЕШТІҢ КЕУДЕ БӨЛІГІ ОБЫРЫНЫҢ ҚАЙТАЛАНУЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ҚҰРАМА ЕМДЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ.....	144
Т.Д.Сатыбалдиев, К.И.Долженко, Н.Н.Джариев, Т.С. Ерубает, Д.М.Акашева РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВАМИ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА.....	144
T.D.Satybaldiev, K.I.Dolzhenko, N.N.Dzhariev, T.S. Yerubaev, D.M. Akasheva RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH RECURRENT CANCER OF THE THORACIC ESOPHAGUS.....	144

Тулeутaев М.Е., Мустафина Б.К., Кожaгaлиева С.К., Жаппаров Е.И., Абдурахманов Ф.У.
**НҰР-СҰЛТАН ҚАЛАСЫ БОЙЫНША КӨПСАЛАЛЫ МЕДИЦИНА
ОРТАЛЫҒЫНЫҢ ТЕРАПИЯ ЖӘНЕ ПАЛЛИАТИВТІ КӨМЕК
БӨЛІМШЕСІНІҢ ЖҰМЫС ТӘЖІРИБЕСІ.....148**

Тулeутaев М.Е., Мустафина Б.К., Кожaгaлиева С.К., Жаппаров Е.И., Абдурахманов Ф.У.
**ОПЫТ РАБОТЫ В ОТДЕЛЕНИИ ТЕРАПИИ И ПАЛЛИАТИВНОЙ
ПОМОЩИ НА БАЗЕ МНОГОПРОФИЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО
ЦЕНТРА ГОРОДА НУР-СУЛТАН.....148**

Tuleutayev M.E., Mustafina B.K., Kozhagaliyeva S.K., Zhapparov E.I., Abdurakhamanov F.U.
**WORK EXPERIENCE IN THE DEPARTMENT OF THERAPY AND
PALLIATIVE CARE ON THE BASIS OF THE MULTIDISCIPLINARY
MEDICAL CENTER OF NUR-SULTAN.....148**

**ШОЛУ
ОБЗОР
REVIEW**

Г.Б.Исакова, Е.Ш.Абзалбек, Г.Н.Хорошаш, М.Е.Ахетов, Е.М.Кенесбаев
**АСҚАЗАН-ІШЕК ЖОЛЫНЫҢ ҚАТЕРЛІ АУРУЛАРЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІ
НУТРИТИВТІ ҚОСТАУ: КЛИНИКТИҢ КӨЗҚАРАСЫ.....156**

Г.Б.Исакова, Е.Ш.Абзалбек, Г.Н.Хорошаш, М.Е.Ахетов, Е.М.Кенесбаев
**НУТРИТИВНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ВЗГЛЯД КЛИНИЦИСТА.....156**

G. B. Isakova, e. Sh. Abzalbek, g. N. Khoroshash, M. E. Akhetov, E. M. Kenesbaev
**NUTRITIVE SUPPORT OF PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASES
OF THE GASTROINTESTINAL TRACT: CLINICIST’S VIEW.....156**

Абдразаков А.Н., Кокбаева А.А., Сулейменова А.С., Қанат А.А., Иманберді И.Ә.
**ВЕДЕНИЕ ТЯЖЕЛОБОЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19
В ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: ТАКТИКА
ПРИ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....163**

Абдразаков А.Н., Кокбаева А.А., Сулейменова А.С., Қанат А.А., Иманберді И.Ә.
**ИНТЕНСИВТІ КҮТІМ ҚОНДЫРҒЫЛАРЫНДА КОВИД-19
АУЫР НАУҚАСТАРДЫ БАСҚАРУ: ЖЕДЕЛ РЕСПИРАТОРЛЫҚ
ЖЕТІСПЕУШІЛІККЕ АРНАЛҒАН ТАКТИКА.....163**

Abdrzakov A.N., Kokbayeva A.A., Suleymenova A.S., Kanat A.A., Imanberdi I.A.
**MANAGEMENT OF SEVERE PAINTS WITH COVID-19 IN INTENSIVE
CARE UNITS: TACTICS FOR ACUTE RESPIRATORY FAILURE.....163**

Қ.Р. Кәрібаев, Б.Ж. Кәрібаева
**2016-2020 ЖЫЛДАРЫ ЖҮРЕКШЕ ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫНА ЖӘНЕ
МИ ҚАН АЙНАЛЫМЫНЫҢ ЖІТІ БҰЗЫЛУЫНА ШАЛДЫҚҚАН
НАУҚАСТАРҒА ЕМ ЖҮРГІЗУ ТАКТИКАСЫН ТАЛДАУ.....169**

К.Р. Карибаев, Б.Ж. Карибаева АНАЛИЗ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРОЕ НАРУШЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ за 2016-2020 ГОДЫ.....	169
K.R. Karibaev, B.Z. Karibaeva ANALYSIS OF MANAGEMENT TACTICS OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND SUFFERING ACUTE CEREBRAL CIRCULATION DISORDER OVER 2016-2020 YEARS.....	169
Умирзаков Д.М., Аминжанов З.А., Әбілқайыр С.Ә., Қырғызбай А.С. ИТАЛИЯНЫҢ ИНТЕНСИВТІ КӨМЕК БӨЛІМДЕРІНДЕГІ КОВИД-19 ПАЦИЕНТТЕРІНІҢ ӨЛІМІМЕН БАЙЛАНЫСТЫ ҚАТЕР ФАКТОРЛАРЫНЫҢ ДИНАМИКАСЫ.....	173
Умирзаков Д.М., Аминжанов З.А., Әбілқайыр С.Ә., Қырғызбай А.С. ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА, СВЯЗАННЫХ СО СМЕРТНОСТЬЮ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ИТАЛЬЯНСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ.....	173
Daurenbek M. Umirzakov, Ziyadbek A. Aminzhanov, Syrum A. Abilkhayir, Aidana S. Kyrgyzbay DYNAMICS OF RISK FACTORS ASSOCIATED WITH MORTALITY OF COVID-19 PATIENTS HOSED IN ITALIAN INTENSIVE CARE UNITS.....	173
С.Б.Саусақова, З.Н.Әуелбек, С.Ә.Әбдірахманова, Д.М.Имашпаев, Қ.Х.Жанғазиева, Н.С.Тұяқова, А.Х.Досмұхамедова, А.М.Демеуова МИОКАРД ИНФАРКТИСІНЕ ГЕНЕТИКАЛЫҚ БЕЙІМДІЛІКТІ АНЫҚТАУҒА АРНАЛҒАН GWAS (GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDIES) ЗЕРТТЕУІ.....	178
С.Б.Саусақова, З.Н.Ауелбек, С.А.Абдрахманова, Д.М.Имашпаев, К.Х.Жангазиева, Н.С.Тұяқова, А.Х.Досмұхамедова, А.М.Демеуова ИССЛЕДОВАНИЕ GWAS (GENOME -WIDE ASSOCIATION STUDIES) ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИНФАРКТУ МИОКАРДА.....	178
S.B. Saussakova, Z.N. Auelbek, S.A. Abdrakhmanova, D.M. Imashpayev, K.Kh. Zhangaziyeva, N.S. Tuyakova, A. Kh. Dosmukhamedova, A.M. Demeuova GWAS (GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY) TO IDENTIFY A GENETIC PREDISPOSITION TO MYOCARDIAL INFARCTION.....	178



Отпечатано в типографии БМЦ УДП РК
г. Нур-Султан, ул. Мәңгілік ел 80
Тел: +7 (7172) 70 80 90