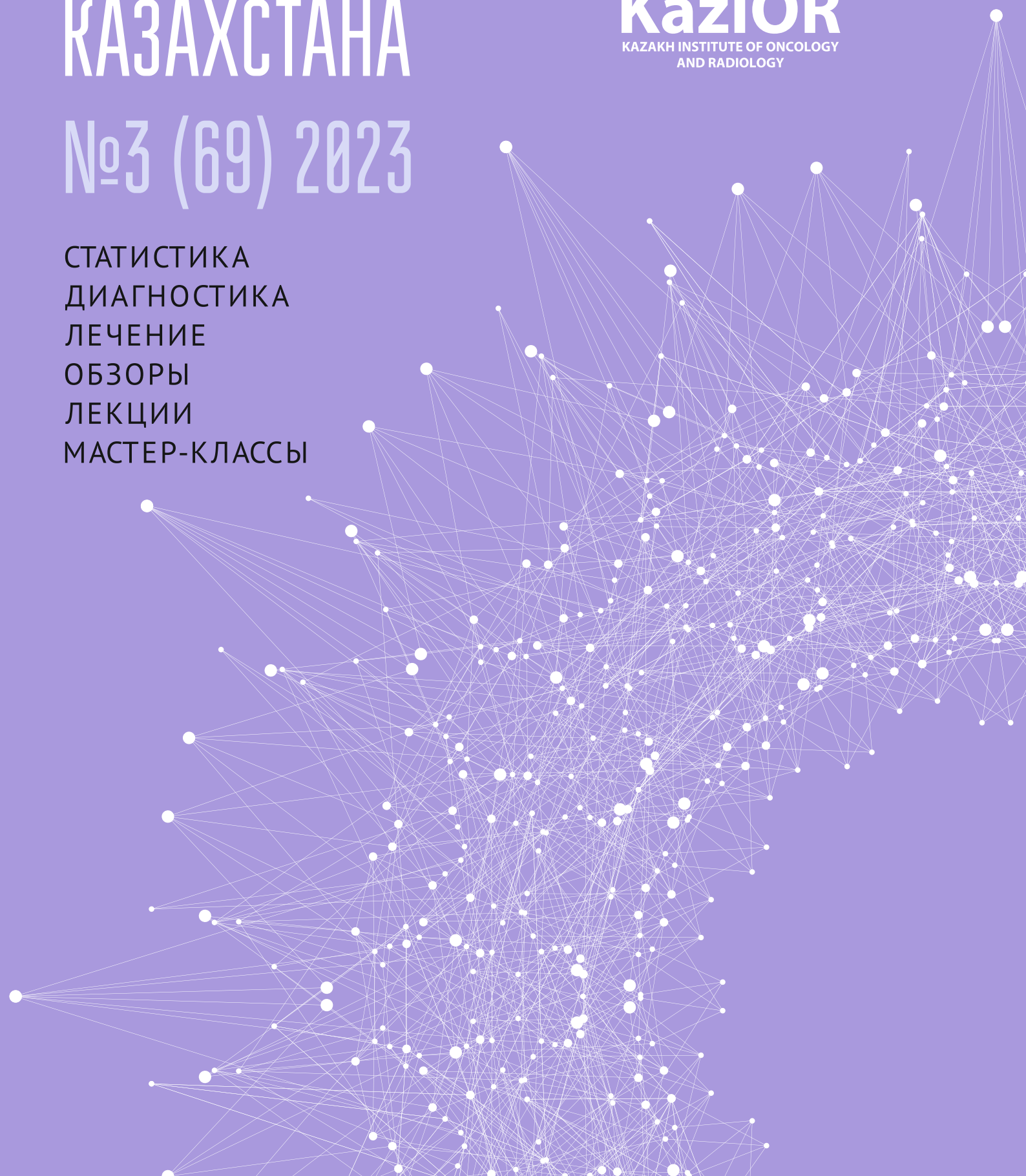


ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№3 (69) 2023



СТАТИСТИКА
ДИАГНОСТИКА
ЛЕЧЕНИЕ
ОБЗОРЫ
ЛЕКЦИИ
МАСТЕР-КЛАССЫ





Kazakhstan
Cancer
Society

Are you a member?
Ал сіз қауымдастыққа
кіргіңіз бе?



ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№3 (69) 2023

DOI журнала 10.52532/2521-6414

DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2023-3-69-1-85

Научно-практический журнал АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии»

Редакционный совет:

Dzhugashvili M. – M.D., Ph.D., Instituto Madrileño de Oncología (Grupo Imo), Madrid (Spain)
Gültekin M. – M.D., Instructor, Department of Radiation Oncology, Hacettepe University, Ankara (Turkey)
Narayan K. – MBBS, M.D., Ph.D., FRANZCR, A/Prof., Peter MacCallum Cancer Center (Australia)
Silbermann M. – M.D., Ph.D., Prof., Executive director of the Middle East Cancer Consortium (MECC) since (Israel)
Алиев М.Д. – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ, МНИОИ им. П.А. Герцена (Россия)
Джансугурова Л.Б. – канд. мед. наук, ассоц. проф., РГП «ИОГиЦ» (Казахстан)
Имянитов Е.Н. – д-р мед. наук, чл.-кор. РАН, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия)
Каприн А.Д. – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ, МНИОИ им. П.А. Герцена (Россия)
Кохридзе И. – д-р мед. наук, проф., ОК «Кирони», Тбилисский ГМУ (Грузия)
Красный С.А. – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАНБ, РНПЦОиМР им. Н.Н. Александрова (Беларусь)
Моисеев В.М. – д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «СПКНПЦСВМП (онкологический)» (Россия)
Омарова И.М. – д-р мед. наук, проф., Карагандинский ООД (Казахстан)
Семиглазова Т.Ю. – д-р мед. наук, проф., НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия)
Стилиди И.С. – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, РОНЦ им. Н.Н. Блохина (Россия)
Тилеков Э.А. – д-р мед. наук, проф., НЦО (Кыргызстан)
Тилляшайхов М.Н. – д-р мед. наук, проф., РОНЦ МЗРУз (Узбекистан)
Хусейнов З.Х. – д-р мед. наук, РОНЦ МЗиСЗН РТ (Таджикистан)

Редакционная коллегия:

Главный редактор -

Кайдарова Д.Р. – д-р мед. наук, проф., акад. НАН РК, КазНИИОиР, Алматы

Зам. главного редактора -

Шинболатова А.С. – МРН, КазНИИОиР, Алматы

Административный редактор -

Ким В.Б. – д-р мед. наук, КазНИИОиР, Алматы

Внештатный редактор-корректор -

Васильева Т.В. – КазНИИОиР, Алматы

Редакторы перевода -

Шеримкулова М.К. (казахский язык) – КазНИИОиР, Алматы

Васильева Т.В. (английский язык) – КазНИИОиР, Алматы

Верстка -

Абдрашитов А.А. – канд. биол. наук, КазНИИОиР, Алматы

Ответственный секретарь -

Малышева Л.А. – канд. биол. наук, КазНИИОиР, Алматы

Веб-дизайнер -

Сисенилиев Ж.А. – КазНИИОиР, Алматы

Члены редколлегии:

Абдрахманова А.Ж. – д-р мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы

Адылханов Т.А. – д-р мед. наук, проф., ГМУ г. Семей, г. Семей

Байназарова А.А. – д-р мед. наук, проф., МЦ «Сункар», г. Алматы

Гончарова Т.Г. – д-р биол. наук, КазНИИОиР, г. Алматы

Жолдыбай Ж.Ж. – д-р мед. наук, проф., КазНМУ, г. Алматы

Абдрахманов Р.З. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы

Душимова З.Д. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы

Жылкайдарова А.Ж. – канд. мед. наук, КазНИИОиР, г. Алматы

Ишкинин Е.И. – PhD, АОЦ, г. Алматы

Хусаинова И.Р. – канд. психол. наук, КазНИИОиР, г. Алматы

Шатковская О.В. – MBA, КазНИИОиР, г. Алматы

Журнал внесен в Перечень изданий КОКСОН МОН, рекомендуемых для публикации основных результатов научной деятельности

Журнал цитируется в базе данных РИНЦ и имеет ненулевой импакт-фактор

Журнал имеет ненулевой импакт-фактор по Казахстанской базе цитирования (АО НЦ НТИ)

Республика Казахстан, г. Алматы, 050022, пр. Абая, 91, каб. 905,
АО «Казахский НИИ онкологии и радиологии»,
тел. (727) 292 69 61, эл. почта: submit@oncojournal.kz,
<http://www.oncojournal.kz>
ISSN 1684-937X (Print),
Свидетельства о регистрации: №10248-Ж (от 14.07.2009 г.),
№ 13574-Ж (от 22.04.2013 г.)
ISSN 2521-6414 (Online),
Дата регистрации в ISSN International Centre: 24/07/2017
URL: <http://oncojournal.kz>

MPHTI: 76.29.49
ISSN: 2663-4864 (English version - Online),
Linking ISSN (ISSN-L): 2663-4856.
URL: http://oncojournal.kz/english_version/
Dates of publication: 2017-9999.
Registered at ISSN International Centre on 26/02/2019
Подписной индекс: 74684
Тип. ИП «Apple-print».
Зак. № 47. Тираж 500 экз.
Журнал выпускается 1 раз в квартал

Содержание

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В.А. Макаров, Э.Т. Баймухаметов, Е.Т. Мусанов, С.Т. Олжаев, И.И. Новиков, Б.Ж. Бекботаев, Б.Ж. Аджибаев, Б.А. Маханбетов, С.С. Оспанов, А.С. Ожарова, Р.Е. Кадырбаева. Первый опыт применения безинтубационных видеоассистированных торакоскопических резекций при раке легкого в Республике Казахстан	4
---	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ф.К. Рахимбекова, М.Г. Оразгалиева, Т.Г. Гончарова. Влияние содержания ионов хлора и свинца в открытых источниках воды в Кызылординской области на онкозаболеваемость населения	11
--	----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.А. Абилдаева, Б.Б. Алиева, А.А. Арынов, Б.Т. Онгарбаев, Г.Б. Раев, С.Н. Мадалиев. Редкие случаи метгемоглобинемии у онкологических пациентов: Клинические случаи.....	16
--	----

ДИАГНОСТИКА

К.У. Батырбеков, А.А. Галиакбарова. Особенности эндоскопической диагностики диффузного рака желудка.....	22
К.У. Батырбеков, А.А. Галиакбарова. Применение аргонплазменной коагуляции в эндоскопии	27
Н.М. Иманбаев, Е.М. Изтлеуов, А.К. Койшыбаев, Е.Ж. Бекмухамбетов, О.Н. Уразаев, Э.А. Кыдырбаева. Паренхиматозно-стромальное соотношение в опухолях колоректального рака как индикатор метастазирования.....	34
Ye.B. Kurakbayev, B.S. Turdaliyeva, L.N. Manzhuova, V.V. Schukin. Risk factors and early signs of critical conditions in children with acute lympho-blastic leukemia admitted to the intensive care unit	38

ЛЕЧЕНИЕ

Ш.К. Даванов, Л.С. Мусина. Онкологиялық науқастарды операциядан кейінгі ерте кезеңде қоректік қолдау	47
М.Ю. Ревтович, О.В. Красько, А.В. Иванов. Влияние объема операции и лимфодиссекции на развитие метастатической перитонеальной диссеминации при раке желудка	53
М.М. Ходжиева. Предварительные результаты внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIRAC) при раке яичников с перитонеальными метастазами в Таджикистане.....	59

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Ж.Ж. Жолдыбай, Ж.К. Жакенова, А.С. Айнакулова, М.О. Габдуллина, Ж.М. Аманкулов, Е.В. Филиппенко, Б.К. Исаматов, А.С. Алакова, Ю.Т. Дауытова. Применение ⁶⁸ GA-FAPI ПЭТ/КТ в клинической практике - перспективы для визуализации злокачественных опухолей: Обзор литературы.....	65
Д.Р. Кайдарова, Н.А. Омарбаева, Д.Х. Омаров, А.Ж. Абдрахманова, К.К. Смагулова, Т.Г. Гончарова. Полногеномное ассоциативное исследование при раке молочной железы: Обзор литературы	72
A.M. Mutan. The degree of awareness of the population of the Karaganda region on the incidence and prevention of colorectal cancer: A literature review	79



Қайырлы күн, құрметті оқырмандар!

«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының күзгі санының беттеріне қош келдіңіздер!

Демалыс кезеңіне қарамастан мақалаларды белсенді жазып, қатаң тексеру мен рецензиялау кезеңдерінен өтіп, керек жеріне түзетулер енгізген авторларымызбен, оқырмандарымызбен қайта кездескенімізге қуаныштымыз. Барлықтарыңыздың күш-жігеріңіздің арқасында, біз қазіргі нөмір арқылы тәжірибеден, клиникалық жағдайлардан және бақылаулардан алынған қызықты нәтижелермен таныса аламыз.

Қарағанды облысы халқының тоқ ішек обырына шалдығу және алдын алу мәселелері бойынша хабардар болу дәрежесіне қатысты тоқ ішек обырының метастаздалған индикаторы ретінде паренхималық-стромальды қатынас мәселелеріне арналған мақалалар назар аударуды талап етеді.

Барлық онкологиялық аурулардың алдын алу және онкологиялық сақтық мәселелері бойынша халықты хабардар ету өте маңызды мәселе болып табылады, сондықтан мұндай шолуларды еліміздің басқа аймақтарында да жүргізген жөн.

Әдеттегідей, балалар онкологиясының тақырыбы өткір және өзекті болып саналады. «Реанимация бөліміне түскен жедел лимфобластический лейкозиямен ауыратын балалардағы ауыр жағдайлардың алғашқы хабаршылары» тақырыбындағы мақала біздің педиатрлар, балалар онкологтары

және реанимация және реанимация бөлімшелерінің дәрігерлері үшін қызығушылық тудырады деп ойлаймыз.

Сондай ақ клиникалар мен реаниматологтардың назарына онкологиялық науқастарда операциядан кейінгі ерте кезеңдегі сауатты тамақтану жоспары мәселелері бойынша мақала ұсынылады.

Эндоскопиялық тәжірибеде диагностика мен емдеудің жаңа принциптерін қолдану туралы «Эндоскопияда аргонплазмалық коагуляцияны қолдану және асқазанның диффузды қатерлі ісігінің эндоскопиялық диагностикасының ерекшеліктері» мақаласында айқын көрінеді.

Біз онкологиялық науқастарды емдеудің өзекті аспектілері бойынша таяу шетелдегі әріптестеріміздің жарияланымдарына қуаныштымыз. Осы мүмкіндікті пайдаланып, оларға қызықты жарияланымдар мен мақалаларға шолу жасауға дайын болғаны үшін алғысымызды білдіреміз.

Біздің құрметті авторларымыз ашқан тақырыптар оқырмандарымызға пайдалы болатынына сенімдімін.

Барлық оқырмандарымыз бен авторларымызға шығармашылық табыс, тың идеялар мен жаңа зерттеулер жүргізу үшін шабыт тілейміз!

Құрметпен,
Дильяра Қайдарова

«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының бас редакторы.

Добрый день, уважаемые читатели!

Приветствую Вас на страницах осеннего номера Журнала «Онкология и радиология Казахстана».

Рады очередной встрече с нашими читателями и авторами, которые, несмотря на отпускной период активно пишут статьи, проходят этапы строгой проверки и рецензирования и вносят корректировки. Благодаря общим стараниям, в текущем номере мы можем познакомиться с интересными результатами из практики, клиническими случаями и наблюдениями.

Заслуживает внимания изучение возможности использования паренхиматозно-стромального соотношения в опухолях как индикатора метастазирования при колоректальном раке. Также проанализирована степень информированности населения Карагандинской области по вопросам заболеваемости и профилактики колоректального рака. Информированность населения в отношении онконастороженности и профилактики рака является крайне важным показателем, поэтому подобные обзоры целесообразно проводить и в других регионах страны.

Как всегда, тема детской онкологии является острой и актуальной. Статья на тему «Ранние предвестники критических состояний у детей с острым лимфобластным лейкозом, поступивших в отделение интенсивной терапии» представляет интерес для наших коллег-педиатров, детских онкологов и врачей из отделений реанимации и интенсивной терапии.

Также вниманию клиницистов и реаниматологов предлагается статья по вопросам грамотного плана питания в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациентов.

Использование новых принципов диагностики и лечения в эндоскопической практике наглядно отражено в статье «Применение аргонплазменной коагуляции в эндоскопии и особенности эндоскопической диагностики диффузного рака желудка».

Мы рады публикациям наших коллег из ближнего зарубежья по актуальным аспектам лечения онкологических пациентов. Пользуясь случаем, благодарим их за интересные публикации и готовность рецензировать статьи.

Уверена, что темы, раскрытые нашими уважаемыми авторами, окажутся полезными нашим читателям.

С уважением,
Дильяра Кайдарова

Главный редактор журнала «Онкология и радиология Казахстана».

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕЗИНТУБАЦИОННЫХ ВИДЕОАССИСТИРОВАННЫХ ТОРАКОСКОПИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

**В.А. МАКАРОВ¹, Э.Т. БАЙМУХАМЕТОВ¹, Е.Т. МУСАНОВ¹, С.Т. ОЛЖАЕВ¹,
И.И. НОВИКОВ¹, Б.Ж. БЕКБОТАЕВ¹, Б.Ж. АДЖИБАЕВ¹, Б.А. МАХАНБЕТОВ¹,
С.С. ОСПАНОВ¹, А.С. ОЖАРОВА¹, Р.Е. КАДЫРБАЕВА²**

¹КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В ряде исследований было показано, что безинтубационные оперативные вмешательства, особенно хорошо себя зарекомендовали у больных с низким резервом сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также в диагностике интерстициальных заболеваний легких.

Цель публикации – описать опыт внедрения в клиническую практику оперативных вмешательств без интубации на спонтанном дыхании при злокачественных новообразованиях легких и органов средостения.

Методы: Описаны два клинических случая с освещением основных моментов анестезиологического пособия и технических особенностей проведения оперативного вмешательства.

Результаты: Двум больным с периферическим раком легких произведено оперативное лечение в объеме: в первом случае – NI-VATS справа, краевая резекция (S2) верхней, (S6, S9) нижней долей с лимфодиссекцией, во втором – NI-VATS справа, нижняя лобэктомия, лимфодиссекция. По результатам гистологического исследования у обоих больных диагностирован НМРЛ на начальных стадиях. Послеоперационная химиолучевая терапия не показана. Больные взяты на диспансерный учет по III клинической группе.

Заключение: Как показывают литературные данные и полученные нами предварительные результаты, оперативные вмешательства NI-VATS при хирургическом лечении рака легких имеют такие преимущества перед открытыми и VATS оперативными вмешательствами, как малая послеоперационная травма, быстрое восстановление больного, более короткое нахождение больных в стационаре, и поэтому должны широко внедряться в клиническую практику онкоторакальных отделений РК.

Ключевые слова: рак легких, видеоассистированная торакальная хирургия без интубации (NI-VATS), видеоассистированная торакальная хирургия (VATS), видеоассистированная резекция легких, безинтубационная видеоторакоскопическая лобэктомия, безинтубационная торакальная хирургия.

Введение: Первый опыт хирургических вмешательств без интубации трахеи был представлен в 1865 году Фрэнсисом Ричардом Крузом, который использовал цистоскоп, разработанный Максимилианом Нице, для торакоскопии у пациента с эмпиемой плевры [1, 2]. В конце XX века торакоскопическая хирургия вошла в клиническую практику, получив широкое распространение благодаря развитию анестезиологии. Видеоассистированные оперативные вмешательства (VATS) под общей анестезией (ОА) с раздельной вентиляцией легких стали стандартным оперативным вмешательством в онкоторакальной хирургии [3, 4]. Необходимо отметить, что при интубации трахеи, особенно двухпросветной трубкой и вентиляции легких с положительным давлением возникают осложнения: механические травмы дыхательных путей, баротравма легкого. Эти осложнения приводят к тяжелому долговременному повреждению дыхательных путей, паренхимы легкого и увеличению периода реабилитации больного. Использование безинтубационной техники со спонтанным дыханием позволяет снизить, осложнения связанные с интубацией трахеи [5, 6]. В течение последних

10 лет наметилась четкая тенденция увеличения числа клиник, внедряющих технику безинтубационных видеоассистированных торакоскопических резекций (NI-VATS) при долевых, сегментарных, атипических резекциях легких и диагностических оперативных вмешательствах [7, 8].

Анализ литературных данных показал: в Европе среди членов Европейского общества торакальных хирургов (ESTS) 62 из 105 торакальных хирургов (59%) и 42% торакальных хирургов Немецкого общества торакальной хирургии (DGT) сообщили о проведении NI-VATS операций у больных с патологией легких. Безинтубационные оперативные вмешательства, особенно, хорошо себя зарекомендовали у больных с низким резервом сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также в диагностике интерстициальных заболеваний легких [9, 10]. NI-VATS показаны больным с ХОБЛ и низким легочным резервом, у которых общая анестезия с интубацией имеет высокие риски и сопряжена с развитием осложнений [11].

Операции NI-VATS выполняются при различных патологиях со стороны органов грудной клетки – от ликвидации пневмоторакса, лечения эмпием, диагностики

плеврита, краевых, атипичных резекций до анатомических сегментэктомий и лобарных резекций с лимфодиссекцией при раке легкого [12, 13].

Согласно приведенным литературным данным, преимуществом операций NI-VATS являются: меньшая послеоперационная травма, ранняя активация больного, раннее восстановление пер орального питания [14], снижение послеоперационной боли, уменьшение осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, сокращение продолжительности пребывания больных в стационаре без увеличения продолжительности операции [15, 16] отсутствие прецедента к развитию вентилятор-ассоциированных пневмоний, снижение системного послеоперационного воспаления, лучшее восстановление клеточных и гуморальных иммунных функций [17].

Цель публикации – описать опыт внедрения в клиническую практику оперативных вмешательств без интубации на спонтанном дыхании при злокачественных новообразованиях легких и органов средостения.

Материалы и методы: В статье описаны клинические случаи внедрения NI-VATS оперативных вмешательств при злокачественных опухолях легких. Основные технические аспекты процедуры [7, 18] адаптированы в условиях Алматинской Региональной Многопрофильной Клиники.

Далее приведено описание клинических случаев.

Клинический случай № 1.

Информация о пациенте. Больной Т., 67 лет. Во время проф. осмотра в поликлинике по месту жительства выявлены образования в правом легком. Направлен на консультацию в АРМК. На догоспитальном этапе в условиях поликлиники больной дообследован, выставлен предварительный диагноз: периферический рак верхней доли правого легкого. Госпитализирован в хирургическое отделение на оперативное лечение. Консультирован профильными специалистами: сопутствующей патологии не выявлено.

Клинические данные: при поступлении состояние больного по шкале Карновского – 85%. Клинических симптомов со стороны жизненно важных органов и систем не наблюдалось.

Диагностика: По данным КТ ОГК с контрастированием дано заключение: во втором сегменте верхней доли правого легкого определяется облаковидная тень с нечеткими полициклическими контурами с симптомом реакции (втяжения) междолевой плевры, средней интенсивности, размером 1,0 на 1,1 на 0,8 см. В нижней доле во шестом и девятом сегментах субплеврально определяются шаровидные образования с четкими контурами, средней интенсивности в диаметре 0,5 и 0,7 см, соответственно. Внутригрудные лимфатические узлы интактны (рисунок 1, А-Г).

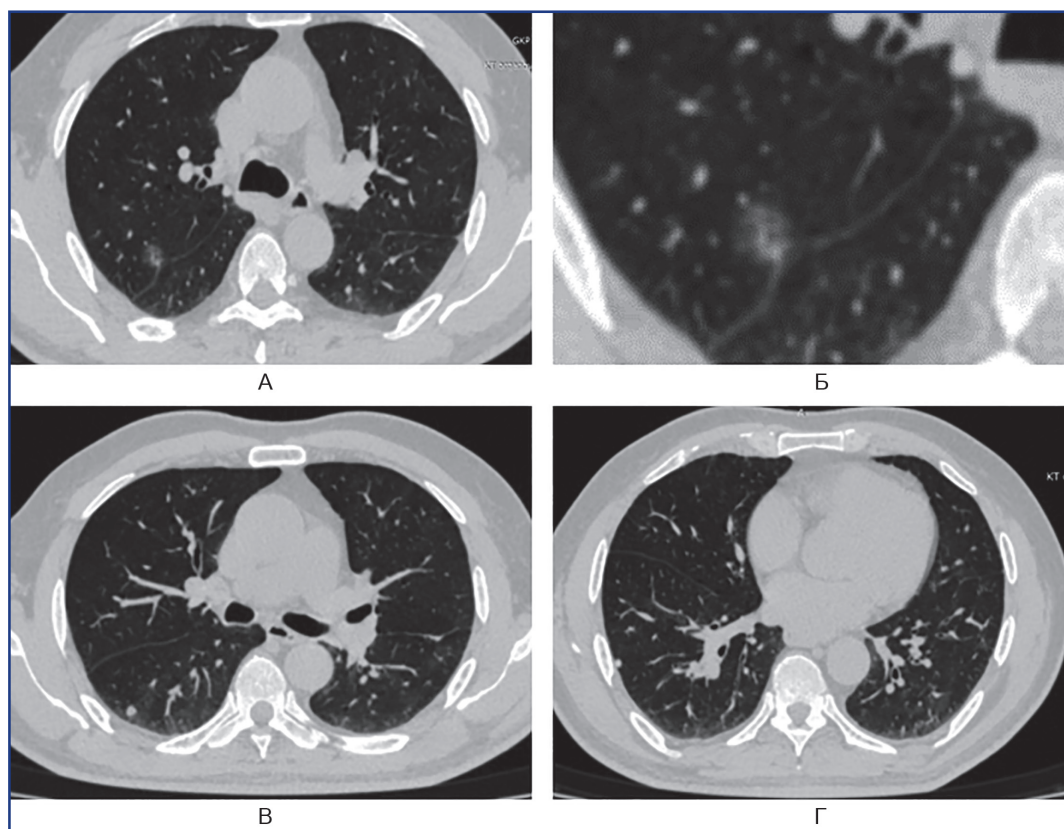


Рисунок 1 – КТ органов грудной клетки больного Т., 67 лет.: А, Б – облаковидная тень (S2) верхней доли правого легкого с реакцией висцеральной плевры; В – облаковидная тень (S2) верхней доли правого легкого с реакцией висцеральной плевры (прицельный снимок); Г – шаровидное образование (S9) нижней доли правого легкого

Лечение: В плановом порядке проведено оперативное вмешательство.
Анестезиологическое пособие.

Исходная гемодинамика: АД 135/82 мм. рт. ст., ЧСС 82 в мин., ЧДД 17 в мин., SO₂ – 93%
Предоперационная подготовка пациента:

- 1) Установлен центральный венозный катетер;
- 2) Антибиотикопрофилактика за 30 мин до кожного разреза;
- 3) С целью профилактики кашлевого рефлекса произведена ингаляция раствором Лидокаина;
- 4) Волемиическая преднагрузка: раствором Стерофундина;
- 5) В положении больного сидя произведена катетеризация эпидурального пространства на уровне Th5-Th6. Достигнута клиническая картина симпатического блока в виде парестезии на уровне Th2- Th8 с умеренным снижением АД до 125/75 мм. рт. ст., без расстройства и угнетения функции витальных органов с сенсорной блокадой (болевая и тактильная чувствительность отсутствует);
- 6) С целью седации проведено внутривенное введение через дозатор раствора Дексдора. Уровень седации по RASS – 0 до -1;

7) Дополнительно с целью усиления анальгезии во время разреза кожи, мобилизации легочной связки и медиастиномии вводился раствор Фентанила.

Постоянный интраоперационный мониторинг функций витальных органов (ЭКГ, пульсоксиметрия, А/Д) на спонтанном дыхании с подачей увлажненного кислорода через носовую канюлю.

Операция: NI-VATS справа, краевая резекция (S2) верхней, (S6, S9) нижней долей с лимфодиссекцией.

Положение больного на левом боку. Под местной анестезией раствором Лидокаина произведен разрез кожи в V межреберье длиной 6 см по средней подмышечной линии. Установлен ретрактор «surgysleeve». На два межреберья ниже установлен дополнительно второй порт для видеокамеры. При ревизии плевральной полости отмечается наличие опухолевого узла во втором сегменте верхней доли (рисунок 2).



Рисунок 2 – Интраоперационный вид опухоли (S2) верхней доли с симптомом втяжения висцеральной плевры

Произведена краевая резекция образований S2, S6, S9 с помощью сшивающих аппаратов. При дальнейшей ревизии макроскопически измененных лимфатических узлов нет. Произведена лимфодиссекция бифуркационной, паратрахеальной области, корня легкого и области легочной связки. Интраоперационная кровопотеря составила 30 мл. Длительность операции составила 2 часа 05 мин.

Ранний послеоперационный период протекал гладко, больной активизирован через 1 час после перевода в отделение реанимации. При стабильных гемодинамических и лабораторных показателях через 16 часов после окончания операции переведен в профильное отделение.

Результаты: Рентгенография ОГК заключение: в плевральной полости определяется тень дренажной трубки, легкое расправлено, зон гиповентиляции и ателектазов нет. Синусы свободны.

Дренажная трубка удалена на 3 сутки. На 4 сутки больной выписан с рекомендациями.

Гистологическое заключение: аденокарцинома G-2, микропапиллярного типа, с умеренной лимфоцитарной инфильтрацией. В удаленных лимфатических узлах клеток опухоли не обнаружено.

Заключительный диагноз: периферический рак (S2) верхней доли правого легкого T1bN0M0 St-IA2.

Клинический случай № 2.

Информация о пациенте: Больная Ж., 59 лет. Во время профосмотра в поликлинике по месту жительства на ФГ обнаружена тень в нижней доле правого легкого. Направлена на консультацию в АРМК. В условиях поликлиники больная дообследована выставлен предварительный диагноз: периферический рак нижней доли правого легкого. Консультирована профильными специалистами: сопутствующей патологии не выявлено. Госпитализирована в хирургическое отделение на оперативное лечение.

Клинические данные: при поступлении состояние больного по шкале Карновского – 85%. Клинических симптомов со стороны жизненно важных органов и систем не наблюдалось.

Диагностика: По данным КТ ОГК с контрастированием дано заключение: во десятом сегменте нижней доли правого легкого определяется тень средней интенсивности с нечеткими полициклическими контурами.

рами, не связанная с висцеральной плеврой размерами 1,5 на 2,5 на 1,2 см. с бронхо-сосудистой дорожкой к

корню. Внутригрудные лимфатические узлы интактны (рисунок 3).

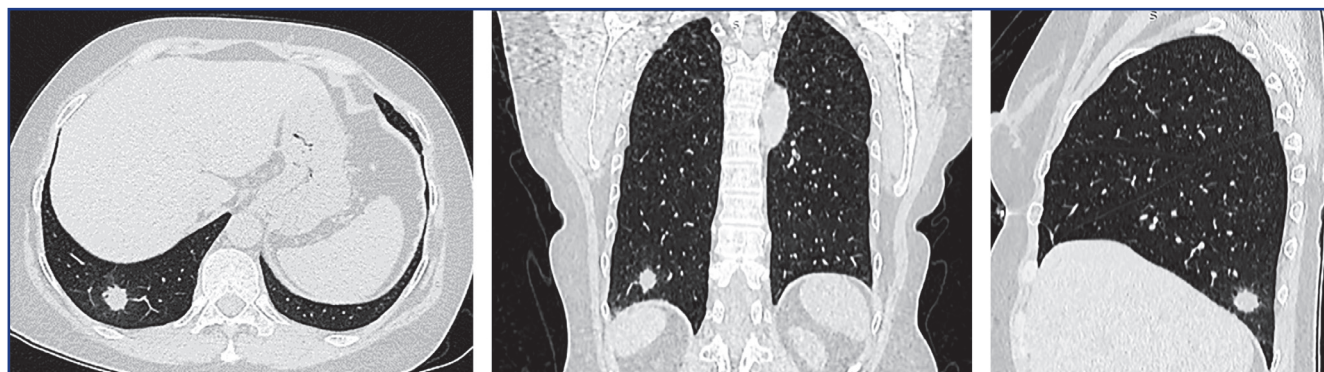


Рисунок 3 – КТ органов грудной клетки больной Ж., 59 лет. Периферический рак (S10) нижней доли правого легкого

Лечение: В плановом порядке проведено оперативное вмешательство.

Анестезиологическое пособие.

Исходная гемодинамика: АД 130/75 мм рт. ст., ЧСС 75 в мин., ЧДД 17 в мин SO₂ – 94%

Предоперационная подготовка пациента.

1) Установлен центральный венозный катетер.
2) Антибиотикопрофилактика за 30 мин до кожного разреза.

3) С целью профилактики кашлевого рефлекса произведена ингаляция раствором Лидокаина.

4) Волемическая преднагрузка: раствором Стерофундина.

5) В положении больной сидя произведена катетеризация эпидурального пространства на уровне Th6-Th7. Получена клиническая картина симпатического блока в виде парестезии на уровне Th2-Th9 с умеренным снижением А/Д до 110/65 мм. рт. ст. без расстройства и угнетения функции витальных ор-

ганов с сенсорной блокадой (болевая и тактильная чувствительность отсутствует).

6) С целью седации произведено внутривенное введение через дозатор раствора Дексдора. Уровень седации по RASS -1 – -2.

7) Дополнительно с целью усиления анальгезии во время разреза кожи, мобилизации легочной связки, медиастиномии вводился раствор Фентанила.

Постоянный мониторинг функций витальных органов (ЭКГ, пульсоксиметрия, А/Д) на спонтанном дыхании с поддержкой увлажненного кислорода через носовую канюлю.

Операция: NI-VATS справа, нижняя лобэктомия, лимфодиссекция.

Положение больной на левом боку. Под местной анестезией раствором Лидокаина произведен разрез кожи в V межреберье длиной 5 см по средней подмышечной линии. Установлен ретрактор «surgysleeve». Аналогичным способом в VII межреберье по средней подмышечной линии установлен второй ретрактор «surgysleeve» (рисунок 4).

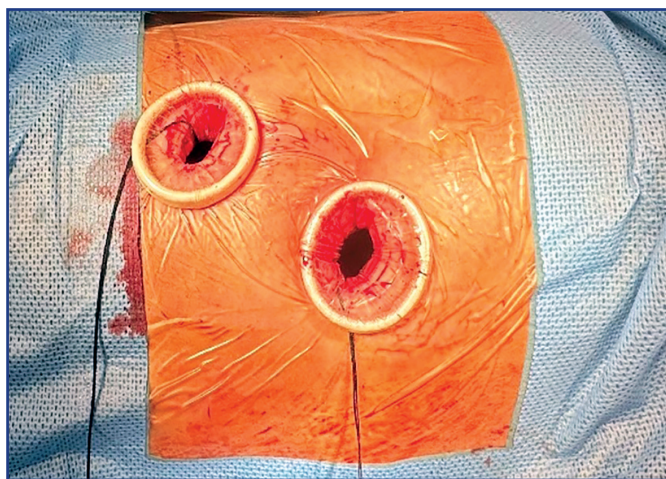


Рисунок 4 – Общий вид расположения портов

Интраоперационно. Опухоль в (S10) нижней доле. Произведена блокада диафрагмального нерва и блуждающего нерва раствором Ропивакаина. Мобилизована нижняя легочная связка. Разделена междолевая борозда. Последовательно мобилизованы базальная артерия и А6 прошиты аппаратом. Выделена нижнелегочная вена, прошита аппаратом. Мобилизован нижнедолевой бронх, прошит аппаратом, пере-

сечен. Доля удалена. Произведена лимфодиссекция бифуркационной, паратрахеальной, корня легкого и области легочной связки. Дренажирование плевральной полости осуществлялось через нижний торакопорт, дренаж был установлен от диафрагмы до купола плевральной полости (рисунок 5). Интраоперационная кровопотеря составила 70. Длительность операции составила 2 часа 35 мин.



Рисунок 5 – Окончательный вид после операционной раны

Ранний послеоперационный период протекал гладко, больная активизирована через 1,5 часа после перевода в отделение реанимации. При стабильных гемодинамических и лабораторных показателях через 14 часов после окончания операции переведена в профильное отделение.

Результаты: Рентгенография ОГК заключение: в правой плевральной полости определяется тень дренажной трубки, оставшиеся доли занимают всю плевральную полость, зон гиповентиляции и ателектаза нет. Синусы свободны.

Дренажная трубка удалена на 3 сутки. На 5 сутки больная выписана с рекомендациями.

Гистологическое заключение: аденокарцинома G-2. В удаленных лимфатических узлах клеток опухоли не обнаружено.

Заключительный диагноз: периферический рак (S10) нижней доли правого легкого T1cN0M0 St-IA3.

Обсуждение: Видеоассистированная торакальная хирургия без интубации (NI-VATS) сочетает в себе преимущества неинтубационной хирургии с минимально инвазивным доступом. NI-VATS выполняется у ослабленных пациентов, когда общая анестезия и/или оротрахеальная интубация сопряжены с высоким риском развития пульмонарных осложнений [12, 13, 19]. Данный метод оперативного вмешательства оказался более эффективным, чем VATS под общей анестезией, он позволяет сократить сроки госпитализации и ускорить реабилитацию больных [20]. Кроме того, NI-VATS сопряжен с меньшим количеством легочных осложнений, отсутствием респираторного дистресс-синдрома и слабовыраженной системной воспалительной реакцией [11].

Furák J. et al. приводят результаты 28 NI-VATS лобэктомий. Время операции составило 91.04 ± 23.88 минуты, дренаж находился в плевральной полости $2,12 \pm 1,16$ дня, послеоперационных осложнений не было [21].

По данным Starke H. et al., продолжительность операции при долевыми резекциями составила $124,05 \pm 74,49$ мин. Продолжительность нахождения дренажной трубки составила 3,58 дня, средняя продолжительность нахождения больного в стационаре после операции составила $6,40 \pm 4,51$ дня [7].

По данным Al Ghamdi Z. M. et al. (2018) послеоперационное пребывание в стационаре в группе NI-VATS $6,9 \pm 3,8$ дня, длительность нахождения дренажной трубки составила 5,6 дня [22].

Заключение: Как показывают литературные данные и полученные нами предварительные результаты, оперативные вмешательства NI-VATS при хирургическом лечении рака легких имеют такие преимущества перед открытыми и VATS оперативными вмешательствами, как малая послеоперационная травма, быстрое восстановление больного, более короткое нахождение больных в стационаре, и поэтому должны широко внедряться в клиническую практику онкоторакальных отделений РК.

Список использованных источников:

1. Jacobaeus H.C. The Cauterization of Adhesions in Artificial Pneumothorax Treatment of Pulmonary Tuberculosis under Thoracoscopic Control // *Proc. R. Soc. Med.* – 1923. – Vol. 16. – P. 45-62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19982912/>
2. Hoks B., Birken-Bertsch H., Müller J.M. Thoracoscopy before Jacobaeus // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74(4). – P. 1288-1290. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03676-7](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03676-7)
3. Kaseda S., Aoki T., Hangai N., Shimizu K. Better pulmonary function and prognosis with video-assisted thoracic surgery than with thoracotomy // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70(5). – P. 1644-1646. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(00\)01909-3](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(00)01909-3)
4. Mineo T.C., Tacconi F. From “awake” to “monitored anesthesia care” thoracic surgery: A 15-year evolution // *Thorac. Cancer*. – 2014. – Vol. 5(1). – P. 1-13. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12070>
5. Grott M., Eichhorn M., Eichhorn F., Schmidt W., Kreuter M., Winter H. Thoracic surgery in the non-intubated spontaneously breathing patient // *Respir. Res.* – 2022. – Vol. 23(1). – Art. no. 379. <https://doi.org/10.1186/S12931-022-02250-Z>
6. Pompeo E., Mineo D., Rogliani P., Sabato A.F., Mineo T.C. Feasibility and results of awake thoracoscopic resection of solitary pulmonary nodules // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 78(5). – P. 1761-1768. <https://doi.org/10.1016/J.ATHORACSUR.2004.05.083>
7. Starke H., Zinne N., Leffler A., Zardo P., Karsten J. Developing a minimally-invasive anaesthesiological approach to non-intubated uniportal video-assisted thoracoscopic surgery in minor and major thoracic surgery // *J. Thorac. Surg.* – 2020. – Vol. 12(12). – P. 7202-7217. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-2122>
8. Fabo C., Oszlanyi A., Lantos J., Rarosi F., Horvath T., Barta Z., Nemeth T., Szabo Z. Non-intubated Thoracoscopic Surgery-Tips and Tricks From Anesthesiological Aspects: A Mini Review // *Front. Surg.* – 2021. – Vol. 8. – P. 818456. <https://doi.org/10.3389/FSURG.2021.818456>
9. Pompeo E., Sorge R., Akopov A., Congregado M., Grodzki T. Non-intubated thoracic surgery-A survey from the European Society

of Thoracic Surgeons // Ann. Transl. Med. – 2015. – Vol. 3(3). <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2305-5839.2015.01.34>

10. Galetin T., Galetin T., Lopez-Pastorini A., Lopez-Pastorini A., Kosse N., Koryllos A., Koryllos A., Stoelben E., Stoelben E. Video-assisted Thoracoscopic Surgery in Local Anaesthesia and Analgesia – A Survey of the Members of the German Society of Thoracic Surgeons // Zentralblatt Fur Chirurgie. – 2020. – Vol. 145(3). – P. 278–283. <https://doi.org/10.1055/A-0988-0085>

11. Wang M.L., Hung M.H., Hsu H.H., Chan K.C., Cheng Y.J., Chen J.S. Non-intubated thoracoscopic surgery for lung cancer in patients with impaired pulmonary function // Ann. Transl. Med. – 2019. – Vol. 7(3). – P. 40. <https://doi.org/10.21037/ATM.2018.11.58>

12. Gonzalez-Rivas D., Bonome C., Fieira E., Aymerich H., Fernandez R., Delgado M., Mendez L., De la Torre M. Non-intubated video-assisted thoracoscopic lung resections: The future of thoracic surgery? // Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. – 2016. – Vol. 49(3). – P. 721–731. <https://doi.org/10.1093/EJCTS/EZV136>

13. Pompeo E. State of the art and perspectives in non-intubated thoracic surgery // Ann. Transl. Med. – 2014. – Vol. 2(11). <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2305-5839.2014.10.01>

14. Wen Y., Liang H., Qiu G., Liu Z., Liu J., Ying W., Liang W., He J. Non-intubated spontaneous ventilation in video-assisted thoracoscopic surgery: a meta-analysis // Eur. J. Cardio-Thorac. Surg. – 2020. – Vol. 57. – P. 428–437. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz279>

15. Zhang X.X., Song C.T., Gao Z., Zhou B., Wang H.B., Gong Q., Li B., Guo Q., Li H.F. A comparison of non-intubated video-assisted thoracic surgery with spontaneous ventilation and intubated video-assisted thoracic surgery: a meta-analysis based on 14 randomized controlled trials // J. Thorac. Surg. – 2021. – Vol. 13(3). – P. 1624. <https://doi.org/10.21037/JTD-20-3039>

16. Elkhayat H., Gonzalez-Rivas D. Non-intubated uniportal video-assisted thoracoscopic surgery // J. Thorac. Surg. – 2019. – Vol. 11. – P. S220–S222. <https://doi.org/10.21037/JTD.2019.02.05>

17. Yu M.G., Jing R., Mo Y.J., Lin F., Du X.K., Ge W.Y., Dai H.J., Hu Z.K., Zhang S.S., Pan L.H. Non-intubated anesthesia in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery: A systematic review and meta-analysis // PLOS ONE. – 2019. – Vol. 14(11). – P. e0224737. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0224737>

18. Zardo P., Zinne N., Logemann F., Gras C., Rivas D.G. Non-intubated uniportal video-assisted thoracoscopic surgery-lobectomy in Germany-the first 2 cases // J. Visual. Surg. – 2018. – Vol. 4. – P. 178–178. <https://doi.org/10.21037/jovs.2018.07.18>

19. Canet J., Gallart L., Gomar C., Paluzie G., Valle J., Castillo J., Sabaté S., Mazo V., Briones Z., Math M., Sanchis J. Prediction of Postoperative Pulmonary Complications in a Population-based Surgical Cohort // Anesthesiology. – 2010. – Vol. 113. – P. 1338–1350. <http://links.lww.com/ALN/A646>

20. Anile M., Vannucci J., Ferrante F., Bruno K., De Paolo D., Bassi M., Pugliese F., Venuta F. Non-Intubated Thoracic Surgery: Standpoints and Perspectives // Front. Surg. – 2022. – P. 9. <https://doi.org/10.3389/FSURG.2022.937633>

21. Furák J., Paróczai D., Burián K., Szabó Z., Zombori T. Oncological advantage of non-intubated thoracic surgery: Better compliance of adjuvant treatment after lung lobectomy // Thorac. Cancer. – 2020. – Vol. 11(11). – P. 3309–3316. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13672>

22. AlGhamdi Z.M., Lynhiavu L., Moon Y.K., Moon M.H., Ahn S., Kim Y., Sung S.W. Comparison of non-intubated versus intubated video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer // J. Thorac. Surg. – 2018. – Vol. 10(7). – P. 4236–4243. <https://doi.org/10.21037/JTD.2018.06.163>

АНДАТПА

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ӨКПЕ ОБЫРЫ КЕЗІНДЕ ИНТУБАЦИЯЛЫҚ БЕЙНЕ-АССИСТЕНТТЕЛГЕН ТОРАКОСКОПИЯЛЫҚ РЕЗЕКЦИЯЛАРСЫЗ ҚОЛДАНУДЫҢ АЛҒАШҚЫ ТӘЖІРИБЕСІ

В.А. Макаров¹, Э.Т. Баймухаметов¹, Е.Т. Мусанов¹, С.Т. Олжаев¹, И.И. Новиков¹, Б.Ж. Бекболатов¹,
Б.Ж. Аджибаев¹, Б.А. Маханбетов¹, С.С. Оспанов¹, А.С. Ожарова¹, Р.Е. Кадырбаева²

¹Алматы Жергілікті Көпсалалы Клиникасы» ШЖҚКШ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Бірқатар зерттеулер көрсеткендей, интубациясыз хирургиялық араласулар, әсіресе жүрек-қан тамырлары мен тыныс алу жүйесінің резерві төмен науқастарда, сондай-ақ өкпенің интерстициальды ауруларын диагностикалауда жақсы нәтиже көрсетті.

Зерттеудің мақсаты: Өкпе мен медиастинальды органдардың қатерлі ісіктері кезінде өздігінен тыныс алуда интубациясыз хирургиялық араласуды клиникалық тәжірибеге енгізу.

Әдістері: анестезиологиялық көмек пен хирургиялық емнің техникалық ерекшеліктерінің негізгі сәттері көрсетілген екі клиникалық жағдай сипатталды.

Нәтижелері: өкпенің перифериялық қатерлі ісігі бар 2 науқасқа оперативті ем көрсетілді. Бірінші науқас: оң жақтық NI-VATS, жоғарғы (S2), төменгі (S6, S9) бөліктердің резекция, лимфодиссекция, екінші науқас: оң жақтық NI-VATS, төменгі бөліктің лобэктомия, лимфодиссекция. Гистологиялық зерттеудің нәтижесі бойынша өкпенің қатерлі ісігі ерте сатыда анықталды. Операциядан соңғы химиясәулелі терапия көрсеткіш жоқ. Науқастар III клиникалық топ бойынша диспансерлік бақылауға алынды.

Қорытынды: Әдеби деректер мен алдын ала нәтижелеріне арналған деректер көрсеткендей, NI-VATS өкпенің қатерлі ісігін хирургиялық емдеуде хирургиялық араласулар орын алады және ҚР онкоторакальды бөлімшелерінде клиникалық практикаға кеңінен енгізілуі тиіс.

Түйінді сөздер: өкпенің қатерлі ісігі, NI-VATS, VATS, видео-ассистентті өкпе резекциясы, интубациясыз видеоторакоскопиялық лобэктомия, интубациясыз торакалды хирургия.

ABSTRACT

THE FIRST EXPERIENCE OF USING NON-INTUBATION VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC RESECTIONS FOR LUNG CANCER IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

V.A. Makarov¹, E.T. Baimukhametov¹, E.T. Musanov¹, S.T. Olzhashev¹, I.I. Novikov¹, B.J. Bekbolatov¹,
B.J. Adzhybayev¹, B.A. Mahanbetov¹, S.S. Ospanov¹, A.S. Ozharova¹, R.E. Kadyrbayeva²

¹Almaty Regional Multidisciplinary Clinic» CSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Several studies have shown that non-intubation surgical interventions, especially, have proven themselves well in patients with low reserve of the cardiovascular and respiratory systems, as well as in the diagnosis of interstitial lung diseases.

The study aimed to describe the experience of introducing into clinical practice surgical interventions without intubation on spontaneous breathing for malignant neoplasms of the lungs and mediastinal organs.

Methods: two clinical cases are described of the main points of the anesthesia and technical features of surgical intervention.

Results: A surgery in two patients with peripheral lung cancer was performed. In the first case, the operation included NI-VATS on the right and the resection of the upper (S2) and lower lobe (S6, S9); in the second case – NI-VATS on the right, lower lobectomy, and lymph node dissection. Based on the results of histological examination, both patients were diagnosed with NSCLC in the initial stages. Postoperative chemoradiotherapy is not indicated. The patients were registered at the dispensary in clinical group III.

Conclusion: As the literature data and our preliminary results of NI-VATS show, surgical interventions in the surgical treatment of lung cancer have places to be and should be widely introduced into clinical practice in oncotoracic departments of the Republic of Kazakhstan.

Keywords: lung cancer, NI-VATS, VATS, video-assisted lung resection, non-intubated thoracoscopic lobectomy, non-intubated thoracic surgery.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Согласие больных на трансляцию личных данных получено.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Макаров В.А., Баймухамбетов Э.Т., Олжаев С.Т., Кадырбаева Р.Е.; научный дизайн – Макаров В.А., Баймухамбетов Э.Т., Олжаев С.Т.; исполнение заявленного научного исследования – Макаров В.А., Баймухамбетов Э.Т., Мусанов Е.Т., Новиков И.И., Бекботаев Б.Ж., Аджибаев Б.Ж., Маханбетов Б.А., Оспанов С.С., Ожарова А.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Макаров В.А., Баймухамбетов Э.Т.; создание научной статьи – Макаров В.А., Кадырбаева Р.Е.

Сведения об авторах:

Макаров Валерий Анатольевич – заведующий хирургическим отделением, КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017750830, e-mail: makaroff_valeriy@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2120-5323;

Баймухамбетов Эмиль Таргынвич – д.м.н., врач онколог-хирург, КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77058608096, e-mail: emil.onco@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4023-5985;

Мусанов Ергали Турсуналиевич – врач анестезиолог-реаниматолог, КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77015106366, e-mail: 87015106366@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-0569-5803;

Олжаев Саяхат Таурбекович – директор КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017749999, e-mail: S.Olzhayev20@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3312-323X;

Новиков Игорь Игоревич – заместитель директора по ККОМУ, КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77773640684, e-mail: igor-novikov-1982@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7015-6770;

Бекботаев Болыс Жолбарысович – врач онколог-хирург, КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078073436, e-mail: Bolys_91@mail.ru, ORCID ID: 0009-0002-3879-1547;

Аджибаев Бауржан Жоркаевич – к.м.н., заместитель директора по лечебной части, КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77011495856, e-mail: 87011495856@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-0756-0273;

Маханбетов Бауыржан Әбдіманапұлы – заведующий ОАРИТ, КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77015266606, e-mail: 87015266606@mail.ru, ORCID ID: 0009-0002-0781-2194;

Оспанов Самғат Серікұлы – врач анестезиолог-реаниматолог, КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77072339277, e-mail: ospanov_online@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-2735-0596;

Ожарова Айнель Серикбековна – врач-резидент, КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77751044612, e-mail: ainel.ozharova@gmail.com, ORCID ID: 0009-0002-0560-5634;

Кадырбаева Рабига Есенгалиқызы (корреспондирующий автор) – химиотерапевт, АО «Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77074023344, e-mail: rabiga-92@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8254-8675.

Адрес для корреспонденции: Кадырбаева Р.Е., АО «КазНИИОнР», 050022, проспект Абая 91, Алматы, Республика Казахстан.

ВЛИЯНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ИОНОВ ХЛОРА И СВИНЦА В ОТКРЫТЫХ ИСТОЧНИКАХ ВОДЫ В КЫЗЫЛОРДИНСКОЙ ОБЛАСТИ НА ОНКОЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ

Ф.К. РАХИМБЕКОВА^{1,2}, М.Г. ОРАЗГАЛИЕВА³, Т.Г. ГОНЧАРОВА³

¹НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

²НАО «Сатпаев Университет», Алматы, Республика Казахстан

³АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: В 2004-2013 годах суммарная онкозаболеваемость составила около 200 случаев на 100 тысяч населения по Казахстану, в то время как в зоне бедствия Аральского моря – около 225 случаев на 100 тысяч населения. Для сравнения, онкозаболеваемость в благополучном регионе Караганды составила 140 случаев на 100 тысяч населения. На 2021 год, заболеваемость колоректальным раком в Кызылорде составила 17,73 по сравнению с 5,81 на 100 тысяч населения в 2015 году.

Факторы окружающей макро- и микросреды являются триггерными факторами инициации опухоли. Отложения соли высохшего Аральского моря в виде солончаков распространились на территорию всей Кызылординской области. Пестициды, применяемые в сельском хозяйстве, и техническая вода сбрасывались на протяжении многих лет в реки, что привело к накоплению солей тяжелых металлов в воде и почве на берегах рек и на месте высохшего Аральского моря, что, в свою очередь, может влиять на повышение онкозаболеваемости.

Цель исследования – изучить зависимость онкозаболеваемости от загрязнений воды ионами хлора и свинца открытых водоемов в Кызылординской области.

Методы: Проведен анализ онкозаболеваемости в 2021 году в Кызылординской области по локализациям: кишечник, желудок, саркомы, легкие и меланомы. Определено методом титрования нитратом серебра содержание ионов хлора, спектрофотометрическое определение ионов свинца в воде открытых водоемов. Выполнен сравнительный корреляционный анализ концентрации ионов хлора и свинца с онкозаболеваемостью данного региона.

Результаты: Предельно допустимые концентрации (ПДК) ионов хлора и свинца во всех исследуемых открытых водоемах Кызылординской области превышали норму в 1,024-20,26 раз и 1,4-14,1 раз, соответственно. Присутствие хлоридов в воде повысило заболеваемость колоректальным раком на 17%, при достоверности аппроксимации 0,38. Наличие свинца в воде повысило заболеваемость меланомами на 22%, при достоверности аппроксимации 0,79. Коэффициент корреляции превышения ПДК хлоридов и увеличения заболеваемости колоректальным раком составил $r=0,618$; $p=0,07$.

Заключение: Наличие тяжелых металлов, в данном случае свинца, в пробах воды в регионах с повышенной онкозаболеваемостью указывает на созависимую связь этих факторов. Такие поллютанты, как хлориды и свинец, способствуют повышению заболеваемости раком кишечника и меланомой.

Ключевые слова: Кызылорда, меланома, рак легких, рак кишечника, ионы хлора, ионы свинца.

Введение: Новые подходы в диагностике опухолей позволили изучить свойства опухолевой ДНК и РНК, включая кодирующие и не кодирующие области, размер, структуру и другие свойства, отвечающие за мутагенез и малигнизацию в организме [1]. Развитие более точных методов диагностики злокачественных новообразований позволяет определять спектр влияния изменяющих ДНК факторов на инициализацию опухолей, прогноз и степень ответа на лечение. Классическими маркерами опухолевого процесса являются маркеры K-ras и B-raf, которые относятся к сигнального каскаду митоген-активируемых белковых киназ [2]. K-ras активирует B-raf, что передает сигнал белкам MEK и ERK. Далее митоген-активируемый белковый киназный каскад запускает процесс пролиферации и дифференциации клеток, и при избыточном сигнале приводит к малигнизации.

Факторы окружающей макро- и микросреды являются триггерными факторами инициации опухоли [3].

Они влияют на объем и быстроту прогрессирования опухолевого процесса. Примерами факторов микросреды являются изменение функции внеклеточного матрикса и адипоцитов, которые поддерживают прогрессирование опухоли на близком расстоянии к опухолевым клеткам. Факторы макросреды описываются как систематические изменения в организме, влияющие на рост сосудов и лимфоузлов, а также изменение эндокринных каскадов, что может ускорять рост опухоли и провоцировать резистентность к терапии [4]. Наличие поллютантов, таких как ионы хлорида и свинца, источником которых является окружающая среда, имеет влияние, как на саму опухоль, так и на систематические изменения в организме, ослабленном онкологическими процессами. Митоген-активируемый белковый киназный каскад также изменяется под действием поллютантов, так как такие химические элементы, как хлор и свинец, являются специфическими лигандами белков-ферментов.

Исследования окружающей среды и риск факторов развития онкологических заболеваний описывают соль NaCl и тяжелые металлы, в том числе свинец, как триггер-факторы мутаций, малигнизации и снижения иммунного барьера, что приводит к развитию сердечно-сосудистых, аллергических и онкологических заболеваний [5-7]. Тяжелые металлы обладают способностью связываться с рецепторами на поверхности клеток, что активизирует измененные клеточные каскады, в том числе каскады пролиферации и выживаемости клеток [8, 9].

Повышению содержания поллютантов в окружающей среде способствовало активное ведение сельскохозяйственной деятельности по возделыванию хлопка, снижение уровня воды в реках Сырдарья и Амударья, а также постепенное высыхание Аральского моря [10]. Отложения соли высохшего моря в виде солончаков распространились на территорию всей Кызылординской области [11]. Пестициды и техническая вода на протяжении многих лет сбрасывались в реки, что привело к накоплению солей тяжелых металлов в воде и почве на берегах рек и на месте высохшего Аральского моря.

В период 2004-2013 годов суммарная онкозаболеваемость составила около 200 случаев на 100 тысяч по Казахстану, в то время как в зоне бедствия Аральского моря – около 225 случаев на 100 тысяч населения [12]. Для сравнения онкозаболеваемость в благополучном регионе Караганды составила 140 случаев на 100 тысяч населения. На 2021 год, заболеваемость колоректальным раком в Кызылорде составила 17,73 по сравнению с 5,81 на 100 тысяч населения в 2015 году. Недостаточная изученность влияния химических поллютантов на здоровье населения Кызылординской области послужило основанием для проведения исследования.

Цель исследования – изучить зависимость онкозаболеваемости от загрязнений воды ионами хлора и свинца открытых водоемов в Кызылординской области.

В задачи исследования входил экологический анализ содержания ионов хлора и свинца в образцах воды открытых водоемов в Кызылординской области и сравнительный корреляционный анализ концентрации ионов хлора и свинца с онкозаболеваемостью данного региона.

Материалы и методы: Для оценки экологического состояния Кызылординской области (март 2021 г.) были взяты образцы воды из открытых источников (реки Сырдарья и ее притоков) в населенных пунктах: с. Жанакорган, с. Шиели, г. Кызылорда, с. Теренозек, г. Байконур, с. Камысты Бас и г. Арал. Образцы были ис-

следованы на содержание ионов хлора и свинца в РНПИЦ «КАЗЭКОЛОГИЯ».

Хлориды в воде определяли по стандарту Международной Организации Стандартизации (ISO) – метод Мора. Хлориды определяли титрованием нитратом серебра с индикатором хроматом калия. Для проведения реакции использовали бюретки на 25 мл, конические колбы, градуированные пипетки. Если начальный pH пробы воды был выше 5, то для титрования зонда до pH 4,4 использовали азотную кислоту. Если pH пробы было меньше 5, использовали карбонат кальция.

Свинец определяли по стандарту ISO – пламенно-абсорбционным спектрометрическим методом. Способ включает аспирацию пробы в пламя атомно-абсорбционного спектрофотометра AAnalyst 400 (PerkinElmer, MA, USA). Для приготовления зонда использовали соляную и азотную кислоты. Для проведения реакции использовали градуированные пипетки, мерные колбы и бюретки. Для построения калибровочной кривой использовали стандартные пробы ионов свинца, растворенные в азотной кислоте, которые измерялись и наносились на график в качестве стандарта. Референтный пик для свинца – 283,3 нм.

На базе статистического отдела Областного Онкологического Центра города Кызылорды были получены данные заболеваемости в 2021 году по локализациям: кишечник, желудок, мягкие ткани, легкие и меланомы. Исследование проводилось в рамках выполнения диссертационной работы «Изучение влияния экологических факторов среды на возникновение онкологических заболеваний в регионе Арала» Ф.К. Рахимбековой, диссертанта Сатпаев Университета.

Определялись показатели предельно допустимых концентраций (ПДК) и сравнивались с заболеваемостью в данном регионе. Районы Жалагаш и Теренозек, а также Казалы и Кармакшы были объединены вследствие относительно близкого их расположения и сходных условий среды. Международные источники рекомендуют, что содержание хлоридов и свинца должно быть низким и не превышать 100 мг/л для хлоридов и 0,005 мг/л для свинца в воде [13-14]. На основе данного сравнения были построены графики и проанализированы уравнения линейного тренда и величины достоверности аппроксимации R^2 . Далее был изучен коэффициент корреляции между превышениями ПДК и онкозаболеваемостью.

Результаты: Все исследованные пробы воды из открытых источников Кызылординской области имели превышения ПДК (таблица 1).

Таблица 1 – Содержание ионов хлора и свинца в открытых водоемах Кызылординской области (март 2021 г.)

Населенный пункт	Содержание ионов хлора и свинца в открытых водоемах Кызылординской области (март 2021)					
	Хлориды (Cl ⁻), мг/л	Норма (Cl ⁻), мг/л	Кратность ПДК Cl ⁻	Pb ²⁺ , мг/л	Норма Pb ²⁺ , мг/л	Кратность ПДК Pb ²⁺
Жанакорган	175,2	100	1,752	0,022	0,005	4,4
Шиели	259,75	100	2,6	0,034	0,005	6,8
Кызылорда	4355,5	100	43,555	0,0425	0,005	8,5
Теренозек	102,415	100	1,024	0,0206	0,005	4,12
Байконур	256,6	100	2,566	0,007	0,005	1,4
Камысты Бас	258,8	100	2,588	0,02	0,005	4
Арал	2025,97	100	20,26	0,0705	0,005	14,1

Наибольшая онкозаболеваемость наблюдалась в следующих населенных пунктах (данные приведены на 100 тысяч населения): рак кишечника – 17,13 в Кызылорде, по РК – 8,6; рак желудка – 8,685 в Терено-

зеке и Жалагаше, по РК – 13,5; рак молочной железы – 7,3-7,8 в Шиели, Жанакоргане и Кызылорде, по РК – 26,3; рак легких – ~13 в Теренозеке и Жалагаше, по РК – 18,9.

Таблица 2 – Онкозаболеваемость населения Кызылординской области, 2021 г.

Районы взятия образцов	Заболеваемость (на 100 тыс. населения)					
	Колоректальный рак	Рак желудка	Саркомы	Рак молочной железы	Рак легких	Меланома
Жанакорган	5,26	1,32	2,63	7,89	9,21	0
Шиели	5,1	6,36	3,82	7,64	11,46	2,56
Кызылорда	17,13	3,26	4,1	7,35	14,7	2,45
Теренозек – Жалагаш	10,18	8,685	1,395	1,395	12,975	0
Байконур	10,14	5,1	5,1	2,5	5,07	0
Кармакшы – Казалы	8,66	3,25	1,3	7,15	8,435	1,52
Арал	4,11	1,3	2,5	1,3	5,48	0

Линейная зависимость превышения ПДК поллютантов и роста онкозаболеваемости показала позитивный тренд для ионов хлора и колоректального рака, а также ионов свинца и меланом (рисунки 1, 2). Присутствие хло-

ридов в воде повысило заболеваемость раком кишечника на 17%, при достоверности аппроксимации 0,38. Наличие свинца в воде повысило заболеваемость меланомами на 22%, при достоверной аппроксимации 0,79.

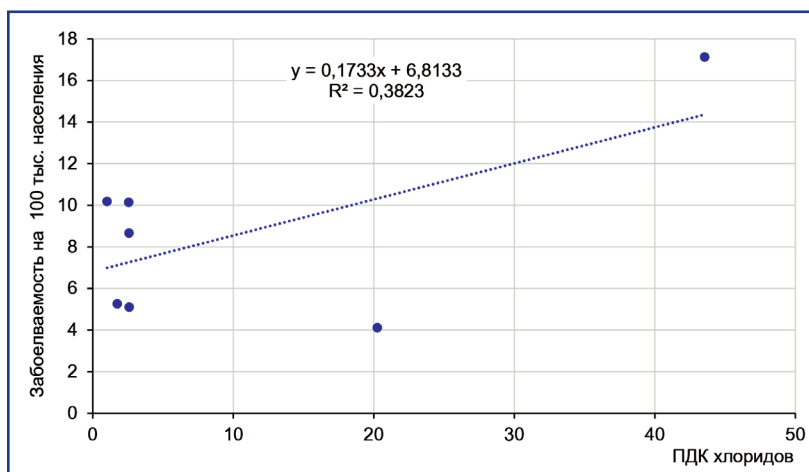


Рисунок 1 – Зависимость заболеваемости раком кишечника от превышения ПДК хлоридов в воде в Кызылординской области

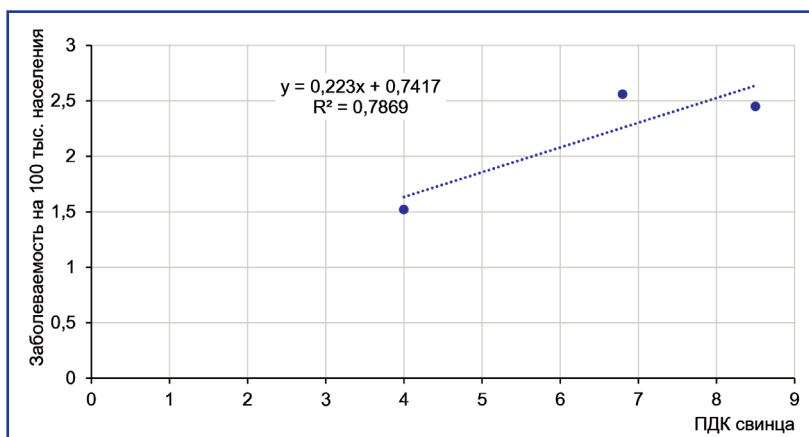


Рисунок 2 – Зависимость заболеваемости меланомами от превышения ПДК свинца в воде в Кызылординской области

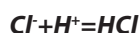
Коэффициент корреляции составил $r=0,618$; $p=0,07$ для превышения ПДК хлоридов и заболеваемости раком кишечника.

Обсуждение: Превышения ПДК ионов хлора и свинца указывают на значительную загрязненность окружающей среды в Кызылординской области (Таблица 1). Как

описано авторами Morris et al., превышение ПДК поллютантов в воде является фактором риска развития многих заболеваний, в том числе онкологических [15]. Li et al. описывают роль поллютантов как патогенную, что значительно снижает качество жизни и уровень здоровья населения загрязненных населенных пунктов [16].

Не все линейные графики корреляции превышений ПДК и онкологической заболеваемости показали значительное повышение заболеваемости, что свидетельствует о многофакторной этиологии онкологических заболеваний [17]. Графики, представленные на рисунках 1 и 2, показывают, что в отношении рака кишечника и меланомы поллютанты являются фактором риска повышения заболеваемости от 17 до 22%. Авторы El-Tawil и Clapp et al. описывают роль хлоридов и свинца как патогенную в отношении развития онкологических заболеваний [18,19].

Хлориды, попадая в организм с водой и пищей, могут смешиваться с протонами водорода, образуя в желудке соляную кислоту, излишки которой могут попадать в верхние (пищевод) и нижние (кишечник) отделы желудочно-кишечного тракта [20].



Достоверная корреляция превышений ПДК хлоридов и роста заболеваемости раком кишечника свидетельствует о роли повышенного содержания Cl⁻ как фактора, способствующего малигнизации и последующему развитию рака [21].

Заключение: Наличие тяжелых металлов, в данном случае свинца, в пробах воды в регионах с повышенной онкозаболеваемостью указывает на созависимую связь этих факторов. Такие поллютанты, как хлориды и свинец, способствуют повышению заболеваемости раком кишечника и меланомой.

Список использованных источников:

1. Pulumati A., Pulumati A., Dwarakanath B.S., Verma A., Papineni R.V.L. Technological advancements in cancer diagnostics: Improvements and limitations // *Cancer Rep (Hoboken)*. – 2023. – 6(2):e1764. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1764>
2. McCain J. The MAPK (ERK) Pathway: Investigational Combinations for the Treatment Of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma // *Pharmacy and Therapeutics*. – 2013. – 8(2):96-108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3628180/>
3. Tagliabue E. Special Issue: Micro- and Macro-Environmental Factors in Solid Cancers // *Cells*. – 2021. – 27(10(2)):247. <https://doi.org/10.3390/cells10020247>
4. Al-Zoughbi W., Huang J., Paramasivan G.S., Till H., Pichler M., Guertl-Lackner B., Hoefler G. Tumor macroenvironment and metabolism

// *Semin Oncol*. – 2014. – Vol. 41(2). – P. 281-295. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2014.02.005>

5. Morales M.E., Derbes R.S., Ade C.M., Ortego J.C., Stark J., Deininger P.L., Roy-Engel A.M. Heavy Metal Exposure Influences Double Strand Break DNA Repair Outcomes // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11(3). – P. e0151367. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151367>

6. Balali-Mood M., Naseri K., Taherogorabi Z., Khazdair M. R., Sadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.643972>

7. Wang X.Q., Terry P.D., Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15(18). – P. 2204-2213. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2204>

8. Romaniuk A., Lyndin M., Sikora V., Lyndina Y., Romaniuk S., Sikora K. Heavy metals effect on breast cancer progression // *J. Occup. Med. Toxicol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 32. <https://doi.org/10.1186/s12995-017-0178-1>

9. Matés J.M., Segura J.A., Alonso F.J., Márquez J. Roles of dioxins and heavy metals in cancer and neurological diseases using ROS-mediated mechanisms // *Free Rad. Biol. Med.* – 2010. – Vol. 49(9). – P. 1328-1341. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.07.028>

10. Grabish B. Dry tears of the Aral // *UN Chronicle*. – 1999. 1. <https://www.un.org/en/chronicle/article/dry-tears-aral>. 20.06.2023

11. Zhupankhan A., Khaibullina Z., Kabiye Y., Persson K.M., Tussupova K. Health Impact of Drying Aral Sea: One Health and Socio-Economical Approach // *Water*. – 2021. – Vol. 13(22). – P. 3196. <https://doi.org/10.3390/w13223196>

12. Mamyrbayev A., Djarkenov T., Dosbayev A., Dusembayeva N., Shpakov A., Umarova G., Drobchenko Y., Kunurkulzhayev T., Zhaylybaev M., Isayeva G. The Incidence of Malignant Tumors in Environmentally Disadvantaged Regions of Kazakhstan // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2016. – Vol. 17(12). – P. 5203-5209. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2016.17.12.5203>

13. Hong Y., Zhu Z., Liao W., Yan Z., Feng C., Xu D. Freshwater Water-Quality Criteria for Chloride and Guidance for the Revision of the Water-Quality Standard in China // *Int J Environ Res Public Health*. – 2023. – Vol. 20(4). – P. 2875. <https://doi.org/10.3390/ijerph20042875>

14. CDC. Lead in drinking water. <https://www.cdc.gov/nceh/lead/prevention/sources/water.htm#:~:text=EPA%20has%20set%20the%20maximum,even%20at%20low%20exposure%20levels.20.06.2023>

15. Morris R.D. Drinking water and cancer // *Environ. Health Perspect.* – 1995. – Vol. 103 (Suppl 8). – P. 225-231. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103s8225>

16. Li L., Haoran Y., Xiaocang X. Effects of Water Pollution on Human Health and Disease Heterogeneity: A Review // *Front Environ. Sci.* – 2022. – Vol. 10. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.880246>

17. CDC. Cancer. <https://www.cdc.gov/chronicdisease/resources/publications/factsheets/cancer.htm>. 20.06.2023

18. El-Tawil A.M. Colorectal cancer and pollution // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16(28). – P. 3475-3477. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i28.3475>

19. Clapp R.W., Jacobs M.M., Loehler E.L. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007 // *Rev. Environ. Health.* – 2008. – Vol. 23(1). – P. 1-37. <https://doi.org/10.1515/reveh.2008.23.1.1>

20. PubChem. National Library of Medicine. Gastric Acid Production. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pathway/PathBank:SMP0119381>

21. Chen T.J., He H.L., Shiue Y.L., Yang C.C., Lin L.C., Tian Y.F., Chen S.H. High chloride channel accessory 1 expression predicts poor prognosis in patients with rectal cancer receiving chemoradiotherapy // *Int. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 15(11). – P. 1171-1178. <https://doi.org/10.7150/ijms.26685>

АНДАТПА

ҚЫЗЫЛОРДА ОБЛЫСЫНДАҒЫ АШЫҚ СУ КӨЗДЕРІНДЕГІ ХЛОРИД ПЕН ҚОРҒАСЫН ИОНЫНЫҢ ХАЛЫҚТЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІК АУРУЫНА ӘСЕРІ

Ф.К. Рахимбекова^{1,2}, М.Г. Оразғалиева³, Т.Г. Гончарова³

¹«С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Сәтбаев университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: 2004-2013 жылдар аралығында Қазақстанда онкологиялық аурулардың жиынтық көрсеткіші 100 мың адамға шаққанда 200 жағдайды құраса, Арал теңізінің апатты аймағында шамамен 100 мыңға шаққанда 225 жағдайды құрады. Салыстырмалы түрде айтсақ, өркендеген Қарағанды өңірінде қатерлі ісік ауруы 100 мың тұрғынға шаққанда 140 жағдайды құрады. 2021 жылы Қызылорда қаласында тоқ ішек қатерлі ісігімен сырқаттанушылық 2015 жылғы 100 000 тұрғынға шаққанда 5,81 көрсеткішпен салыстырғанда 17,73 құрады.

Айналадағы макро- және микроорта факторлары ісік инициациясының триггер факторлары болып табылады. Кейін қалған Арал теңізінің сортаң түріндегі тұзды шөгінділері бүкіл Қызылорда облысының аумағына тарады. Көптеген жылдар бойы пестицидтер мен технологиялық сулар өзендерге төгілуде, бұл өзендердің жағалауларында және кейін қалған Арал теңізінің орнында су мен топырақта ауыр металл тұздарының жиналуына әкеліп соқтырды, бұл өз кезегінде әсер етуі мүмкін. қатерлі ісік ауруының артуы.

Зерттеудің мақсаты – Қызылорда облысындағы ашық су айдындарындағы хлор және қорғасын иондарымен судың ластануына қатерлі ісік ауруларының тәуелділігін зерттеу.

Әдістері: Қызылорда облысы бойынша 2021 жылы локализация бойынша онкологиялық ауруларды талдау: ішек, асқазан, саркомалар, өкпе және меланома. Күміс нитратымен титрлеу арқылы хлор иондарының құрамын анықтау, ашық су көздеріндегі қорғасын иондарын спектрофотометриялық анықтау. Хлор мен қорғасын иондарының концентрациясының осы аймақтағы ісік ауруымен салыстырмалы корреляциялық талдауы.

Нәтижелері: Қызылорда облысының барлық зерттелген ашық су көздерінде хлор мен қорғасын иондарының шекті рұқсат етілген концентрациясы нормадан 1,024-20,26 есеге жоғары болды; тиісінше 1,4-14,1 есе. Суда хлоридтердің болуы 0,38 жүйек сенімділікпен ішек қатерлі ісігінің ауруын 17%-ға арттырды. Суда қорғасынның болуы 0,79 жүйек сенімділікпен меланома ауруын 22%-ға арттырды. Корреляция коэффициенті $r=0,618$; $p=0,07$ хлоридтердің ШРК асып кетуі және ішек ісігінің жиілігі.

Қорытынды: Қатерлі ісік ауруы жоғары аймақтардағы су үлгілерінде қорғасын сияқты ауыр металдардың болуы осы факторлардың өзара тәуелді байланысын көрсетеді. Хлоридтер мен қорғасын сияқты ластанушы заттар ішек ісігі мен меланома ауруын арттырады.

Түйінді сөздер: Қызылорда, меланома, өкпе рагы, ішек ісігі, хлор иондары, қорғасын иондары.

ABSTRACT

IMPACT OF CHLORIDE AND LEAD ION CONTENT IN OPEN WATER SOURCES IN KYZYLORDA REGION ON POPULATION'S CANCER INCIDENCE

F.K. Rakhimbekova^{1,2}, M.G. Orazgaliyeva³, T.G. Goncharova³

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Satbayev University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: In 2004-2013, the cumulative cancer incidence was about 200 cases per 100 thousand in Kazakhstan, while in the disaster area of Aral Sea – about 225 cases per 100 thousand. For comparison, cancer incidence in the prosperous region of Karaganda was 140 cases per 100,000 population. As of 2021, the incidence of colorectal cancer in Kyzylorda was 17.73 compared to 5.81 per 100,000 population in 2015.

Factors of the surrounding macro- and microenvironment are trigger factors for tumor initiation. Salt deposits of the dried Aral Sea in the form of solonchaks spread to the territory of the entire Kyzylorda region. Pesticides and process water have been discharged into rivers for many years, which has led to the accumulation of heavy metal salts in water and soil on the banks of the rivers and in the place of the dried-up Aral Sea, which in turn can affect the increase in cancer incidence.

The study aimed to study the dependence of cancer incidence on water pollution by ions of chlorine and lead in open water bodies in the Kyzylorda region.

Methods: Analysis of cancer incidence in 2021 by localization: intestines, stomach, sarcomas, lungs, and melanomas in the Kyzylorda region. Determination of the content of chlorine ions by titration with silver nitrate, spectrophotometric determination of lead ions in the open water sources. Comparative correlation analysis of the concentration of chlorine ions and lead with cancer incidence in this region.

Results: The maximum permissible chlorine and lead ions concentrations in all studied open water sources of the Kyzylorda region exceeded the norm by 1.024-20.26 times and 1.4-14.1 times, respectively. The presence of chlorides in the water increased intestine cancer incidence by 17% with an approximation certainty of 0.38. The presence of lead in water increased the incidence of melanomas by 22%, with an approximation certainty of 0.79. The correlation coefficient was $r=0.618$; $p=0.07$ for exceeding chlorides' MPC and bowel cancer incidence.

Conclusion: Heavy metals like lead in water samples in regions with increased cancer incidence indicate a co-dependent relationship of these factors. Pollutants such as chlorides and lead increase intestine cancer and melanoma incidence.

Keywords: Kyzylorda, melanoma, lung cancer, intestine cancer, chloride ions, lead ions.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена при поддержке образовательного гранта Министерства науки и высшего образования РК по гранту докторантуры 2020/Д-16 от 25.08.2020.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Рахимбекова Ф.К., Гончарова Т.Г., Оразгалиева М.Г.; научный дизайн – Рахимбекова Ф.К., Гончарова Т.Г., Оразгалиева М.Г.; исполнение заявленного научного исследования – Рахимбекова Ф.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Рахимбекова Ф.К., Гончарова Т.Г., Оразгалиева М.Г.; создание научной статьи – Рахимбекова Ф.К., Гончарова Т.Г., Оразгалиева М.Г.

Сведения об авторах:

Рахимбекова Фарида Куанышевна (корреспондирующий автор) – магистр биотехнологии, науч. сотр. Центра орфанных заболеваний с неврологическими проявлениями у детей, НИИ Атчабарова НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, докторант биоэкологической инженерии НАО «Сатпаев Университет», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77714416481, e-mail: farida.rakhimbekova@yandex.com, ORCID ID: 0000-0002-6673-1530;

Оразгалиева Мадина Гиниятовна – к.б.н., рук. Центра молекулярно-генетических исследований АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77070375682, e-mail: madina259@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8191-2068;

Гончарова Татьяна Георгиевна – д.б.н., уч. секр. АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77052071214, e-mail: goncharova.2004@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2524-8750.

Адрес для корреспонденции: Рахимбекова Ф.К., КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова, ул. Толе Би 94, Алматы 050000, Республика Казахстан.

РЕДКИЕ СЛУЧАИ МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А.А. АБИЛДАЕВА¹, Б.Б. АЛИЕВА¹, А.А. АРЫНОВ¹, Б.Т. ОНГАРБАЕВ¹, Г.Б. РАЕВ¹, С.Н. МАДАЛИЕВ¹

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Метгемоглобинемия представляет собой серьезное заболевание, характеризующееся нарушением связывания кислорода с железом в гемоглобине с последующим нарушением доставки кислорода к тканям организма. Различные препараты, включая антацидные средства, содержащие в составе бензокаин, могут вызывать приобретенную метгемоглобинемия. Представленные клинические случаи описывают метгемоглобинемия, которая возникла в связи с использованием антацидного средства Алмагель А у 32-летней женщины, перенесшей операцию на гортаноглотке, страдающей раком гортаноглотки T3NxM0 St III и у 45 летней женщины с диагнозом рак левой почки St I. Состояние после резекции левой почки.

Цель публикации – описать клинические случаи приобретенной метгемоглобинемии, индуцированной Алмагелем А – антацидным средством, которое широко используется в лечении онкологических больных с заболеваниями органов пищеварения после проведения противоопухолевой терапии.

Методы: Представлены клинические случаи метгемоглобинемии у пациентов (32 и 45 лет), находившихся на стационарном лечении в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии». Проанализированы ретроспективно жалобы, анамнез болезни, клиническая картина, результаты клинко-лабораторных и инструментальных методов исследований.

Результаты: В данной статье описана клиническая картина у пациентов с метгемоглобинемией, обсуждаются причины и механизмы возможного отравления, а также рассматриваются последние рекомендации по лечению метгемоглобинемии. Лечение внутривенным введением метиленового синего привело к быстрому улучшению респираторного статуса пациента.

Заключение: Приобретенная метгемоглобинемия, представляет собой острое состояние, которое чаще всего является результатом отравления некоторыми лекарствами и соединениями и может привести к летальному исходу. Представленные клинические случаи демонстрируют сложность диагностики метгемоглобинемии, подчеркивают ценность сбора анамнестических данных, исследования кислотно-основного состояния и газов крови, а также эффективность использования метиленового синего в качестве антидотного препарата при лечении метгемоглобинемии.

Ключевые слова: Метгемоглобинемия, метиленовый синий, гипоксия, цианоз, акроцианоз.

Введение: Метгемоглобинемия – редкое заболевание, характеризующееся повышенным уровнем метгемоглобина, молекулы гемоглобина, содержащей окисленную форму железа, которая не может связывать кислород и приводит к недостаточному снабжению тканей кислородом. Различают две формы заболевания – генетическую и приобретенную метгемоглобинемия [1].

Генетическая метгемоглобинемия является хроническим заболеванием, которое приводит к многочисленным осложнениям, и больные в основном характеризуются цианозом без сопутствующих других симптомов.

Приобретенная метгемоглобинемия, с другой стороны, представляет собой острое состояние, которое чаще всего является результатом отравления некоторыми лекарствами и соединениями, которое может привести к летальному исходу [2].

Выраженность симптомов зависит от процентного содержания метгемоглобина в крови, а клиническая картина варьирует от усталости, беспокойства, головокружения, цианоза до качественных расстройств сознания, эпилептических припадков, аритмии и комы. Необъяснимые симптомы рефрактерной

гипоксии, цианоз-насыщение и кровь шоколадного цвета могут вызвать подозрение на метгемоглобинемия, но окончательный диагноз ставится с помощью кооксиметрии и определения уровня метгемоглобина в крови. Лечение метгемоглобинемии основано на поддерживающей терапии и отмене препарата или вещества, которые привели к этому состоянию. Несмотря на то, что приобретенная метгемоглобинемия является редким заболеванием, она может быть опасным для жизни состоянием, поэтому службы неотложной помощи должны быть обеспечены антидотами – метиленовым синим и витамином С [3].

Цель публикации – описать клинические случаи приобретенной метгемоглобинемии, индуцированной Алмагелем А – антацидным средством, которое широко используется в лечении онкологических больных с заболеваниями органов пищеварения после проведения противоопухолевой терапии.

Материалы и методы: Представлены клинические случаи метгемоглобинемии у пациентов (32 и 45 лет), находившихся на стационарном лечении в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии». Проанализированы ретроспективно жалобы, анамнез болезни, клиническая картина,

результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований. Был проведен поиск в электронной базе данных PubMed (NCBI) для выявления рандомизированных контролируемых и проспективных наблюдательных исследований, систематических обзоров и мета-анализов, также научных статей, опубликованных на английском языке с 2015 по 2023 годы.

Описание клинического случая №1

Информация о пациенте: Пациентка А., 1975 г.р., с диагнозом «с-г левой почки St I», 6 сутки после плановой резекции левой почки.

Из анамнеза: пациент отмечает, что в течение последних двух дней принимала Алмагель А, содержащий бензокаин, три раза в день по 1 мерной ложке, что могло послужить причиной повышения уровня MetHb.

Клинические данные:

При первичном осмотре в отделении онкоурологии пациентка жаловалась на резкое недомогание, головокружение, головную боль, цианоз носогубного треугольника, пальцев рук и ног, которые появились ночью на 6-е сутки после операции.

Диагностика:

В ясном сознании, адекватная, легко идет на контакт. У пациентки сохранялось нормальное артериальное давление (АД – 134/88 мм рт. ст.) и частота сердечных сокращений (ЧСС – 74/мин), нормотермия (Т – 36,5°C), но отмечались тахипноэ, гипоксия (SpO₂ – 78%). Над легкими дыхание везикулярное, без хрипов.

С учетом тяжести состояния пациентка переведена в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» с целью выяснения причин дыхательной недостаточности и острой гипоксии, а также проведения комплекса клинико-лабораторных и инструментальных исследований и интенсивной терапии.

КТ органов грудной клетки: без патологии. Спирография: ЖЕЛ – 82%, в пределах условной нормы. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 78 уд. в мин. ЭОС не отклонена. НБПНПГ. Нарушение процессов реполяризации по передней стенке левого желудочка. ЭХО КГ: ФВ – 75%. Полости сердца не расширены, зон гипокинеза не выявлено, сократительная функция миокарда ЛЖ и ФВ ЛЖ удовлетворительные.

Лабораторные показатели: общий и биохимический анализ крови и коагулограмма – в норме. Тест на Д-димер, один из маркеров активного процесса тромбообразования, – 217 нг/мл, в норме. Наиболее ранний и достоверный индикатор «воспаления крови» (сепсиса) прокальцитонин в норме – 0,1 нг/мл.

При получении образца артериальной крови отмечен темно-коричневый цвет крови. Анализ газов артериальной крови (кислотно-щелочное состояние) при нормальном комнатном воздухе показал: рН – 7,44, нормальное парциальное давление кислорода (pO₂ – 212), нормальное насыщение кислородом (SO₂ 97,4%), повышение уровня фракции метгемоглобина (FMetHb – 24,4%), снижение фракции оксигемоглобина (FO₂Hb – 74,1%).

Четкая взаимосвязь появления цианоза носогубного треугольника, пальцев рук и ног с приемом

Алмагеля А, выявленные при физикальном осмотре признаки дыхательной недостаточности (ЧДД – 20 в минуту), острой гипоксии (уровень SpO₂ – 78%) и высокий уровень FMetHb (24,4%) позволили поставить диагноз: Острая приобретенная метгемоглобинемия средней степени тяжести.

Лечение:

В качестве антидотной терапии назначена инфузия 1% метиленовой сини из расчета 1 мг/кг внутривенно капельно, оксигенотерапия и контроль MetHb, SpO₂, цвета кожных покровов.

Результаты: На фоне проведения инфузии метиленовой сини у больной порозовели губы, пальцы рук и ног, прошли жалобы на головную боль, SpO₂ повысилась до 96%. Отмечалось постепенное снижение фракции метгемоглобина FMetHb до 14,3%, затем до нормальных значений FMetHb – 3,0%. Содержание оксигемоглобина (FO₂Hb) повысилось до 93,6%.

Пациентка с положительной динамикой переведена в профильное отделение.

Описание клинического случая №2

Информация о пациенте: Пациентка Б., 1991 г.р., с диагнозом «с-г гортаноглотки T3NxM0 St III. Состояние после химиотерапии. Прогрессирование. Эзофагофаринготрахеостомы», 11-е сутки после плановой операции «Ларингофарингоэктоми с формированием эзофагофаринготрахеостомы, с перевязкой ВЯВ слева, гемитироидэктомия слева».

Также из анамнеза пациента было известно о бесконтрольном приеме в течение нескольких дней антацидного препарата Алмагель А, содержащего бензокаин, что могло послужить причиной повышения MetHb.

Клинические данные:

При осмотре в отделении опухолей головы и шеи у пациента наблюдается слабость, выраженная одышка, синюшность носогубного треугольника и губ, пальцев рук и ног.

Пациентка вялая, контакту доступна, отмечается гипотония (АД 90/60 мм рт. ст.) тахикардия (ЧСС 102/мин), тахипноэ (ЧДД 22/мин), гипоксия (SpO₂ 74%). Аускультативно над легкими дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. С целью выяснения причин дыхательной недостаточности и острой гипоксии, для проведения комплекса клинико-лабораторных и инструментальных исследований и интенсивной терапии пациентка переведена в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии».

Диагностика:

По результатам общего и биохимического анализов крови, электрокардиограммы, обзорной рентгенограммы грудной клетки, ультразвуковых исследований сердца и сосудов, вен нижних конечностей, органов брюшной полости и почек, компьютерной томографии грудной полости с контрастированием и консультаций врачей-специалистов были исключены острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии, обструкция дыхательных путей и острая хирургическая патология.

Анализ газов артериальной крови (кислотно-щелочное состояние) при нормальном комнатном воз-

духе показал: pH – 7,47, нормальное парциальное давление кислорода (pO_2 – 85,5), нормальное насыщение кислородом (SO_2 – 95,4%), повышение уровня фракции метгемоглобина (FMetHb – 49,3%), снижение фракции оксигемоглобина (FO_2Hb – 47,8%), отмечен темно-коричневый цвет образца крови.

Видимые объективные признаки: цианоз носогубного треугольника, губ, пальцев рук и ног, выявленные признаки дыхательной недостаточности (ЧДД – 22 уд/мин), острой гипоксии (SpO_2 – 74%) и высокий уровень FMetHb (49,3%), а также анамнестические данные о применении препарата Алмагель А, позволили поставить диагноз: Острая приобретенная метгемоглобинемия средней степени тяжести.

Лечение:

Пациентке назначена антидотная терапия метиленовой синей 1% из расчета 1 мг/кг в виде инфузии, оксигенотерапия, контроль MetHb, SpO_2 и цвета кожных покровов.

Результаты: В динамике, на фоне проведения инфузии метиленового синего с положительным результатом, у пациентки наблюдалось клиническое улучшение с исчезновением цианоза, возвращением уровня метгемоглобина к нормальному значению FMetHb 1,8% и повышением фракции оксигемоглобина (FO_2Hb – 93,8%). Пациентка с положительной динамикой переведена в профильное отделение.

Обсуждение: Метгемоглобинемия – состояние, характеризующееся окислением двухвалентного железа в трехвалентную форму (из двухвалентной формы в трехвалентную) в молекуле гемоглобина. Кислород может связываться с гемоглобином только в двухвалентной (железистой) форме, а в результате связывания кислород временно окисляется до трехвалентной формы. Различные вещества, которые будут перечислены далее, могут привести к тому, что гемоглобин навсегда останется в трех-

валентной форме и, таким образом, больше не сможет связывать кислород. Следовательно, симптомы метгемоглобинемии являются прямым следствием неадекватного транспорта кислорода.

Специфическим механизмом является аллостерическое изменение молекулы гемоглобина. Кроме того, за счет дальнейшего изменения кривой диссоциации кислорода и гемоглобина (изменение диссоциации кислорода влево) снижается периферическое выделение кислорода, гипоксии и функциональной анемии без снижения уровня гемоглобина [1-4].

Поиск в Medline выявил 71 случай метгемоглобинемии, вызванной бензокаином. Обзор перечисленных ссылок выявил 18 дополнительных сообщений о случаях. Самое раннее упоминание о метгемоглобинемии, вызванной бензокаином, сделал Osklitz в 1949 году. Он сообщил о метгемоглобинемии у двух детей, получавших бензокаиновый порошок, распыляемый в рот, для симптоматического облегчения стоматита [5].

Бензокаин (этиламин бензоат) является широко используемым местным анестетиком и признанной причиной метгемоглобинемии. Хотя это нечастое осложнение, оно может быть потенциально серьезным и даже смертельным. Однако метгемоглобинемия не указана как осложнение ни в инструкции по применению, ни во вкладышах к некоторым продуктам, содержащим бензокаин. Бензокаин также содержится в различных безрецептурных препаратах (таких как Алмагель А), и при их использовании может возникнуть метгемоглобинемия. Это может представлять трудную диагностическую проблему, если врач не знает об этом эффекте бензокаина, что приводит к задержке постановки правильного диагноза и начала соответствующего лечения [5].

К развитию метгемоглобинемии могут привести различные распространенные лекарственные препараты (таблица 1).

Таблица 1 – Лекарственные препараты и вещества, которые могут привести к развитию метгемоглобинемии

Группа препаратов	Представители
Местные анестетики	Бензокаин (часто используется при эндоскопических процедурах) Прилокаин, тетракаин, лидокаин
Нитраты	Нитроглицерин Ингаляционный оксид азота Нитропруссид, пероральные нитраты, амилнитрат
Антибиотики	Дапсон Рифампицин, сульфаниламиды, противомаларийные препараты
Другие препараты	Расбуриказа (особенно при дефиците G6PD) Онкологические препараты: циклофосфамид Метоклопрамид Различные препараты, в производстве которых используется какое-либо окисляющее вещество
Экологические причины	Удобрения, гербициды Пластик (различные виды) Краски и резина

Клиническая картина метгемоглобинемии разнообразна и зависит от процентного содержания метгемоглобина, обычного уровня гемоглобина больного и сердечно-сосудистого резерва. Нор-

мальный процент метгемоглобина ниже 25%. Пациенты с уровнем от 3 до 15% обычно бессимптомны, цианоз встречается редко. Пациенты с уровнем метгемоглобина в пределах 20-30% всегда симпто-

матичны, с легкими симптомами, такими как утомляемость, тахипноэ, одышка, тахикардия, тревога, головокружение, качественное нарушение сознания, тошнота и рвота. При уровне метгемоглобина

выше 40% возникают такие серьезные и опасные для жизни симптомы, как эпилептические припадки, кома, аритмии, повышенный уровень лактата, вплоть до летального исхода (таблица 2) [1, 3].

Таблица 2 – Признаки, симптомы и причины метгемоглобинемии

Уровень метгемоглобина	Клинические показатели	Симптомы	Причины
<10%	Низкие показатели пульсоксиметра, изменение цвета кожных покровов (бледный, серый, синюшный)	Бессимптомный	Приобретенная
10%-30%	Цианоз, темно-коричневая кровь	Бессимптомное течение / спутанность сознания	Энзимопеническая метгемоглобинемия, М-групповые варианты Hb, приобретенная
30%-50%	Одышка, головокружение, обмороки	Спутанность сознания, боль в груди, сердцебиение, головная боль, утомляемость	Приобретенная, наследственная
50%-70%	Тахипноэ, метаболический ацидоз, аритмии, судороги, делирий, кома	Спутанность сознания, боль в груди, сердцебиение, головная боль, утомляемость	Приобретенная, наследственная
>70%	Тяжелая гипоксемия, летальный исход	-	Приобретенная, наследственная

Диагноз метгемоглобинемии подтверждается газовым составом артериальной или венозной крови с кооксиметрией, которая определяет гемоглобин для определения концентрации и процентного содержания метгемоглобина, измерения SpO_2 нельзя использовать для прямого расчета тяжести метгемоглобинемии. но само клиническое подозрение может быть сделано на основании следующих трех объектов [1, 2, 5]:

- Рефрактерная гипоксия: метгемоглобинемия обычно можно заподозрить у пациента с насыщением кислородом от 82 до 86%, который находится на высоких потоках кислорода (FiO_2 100%), и нет другого объяснения гипоксии [5].

- «Цианоз-насыщенный разрыв»: метгемоглобинемия приводит к развитию центрального цианоза (внимание к цвету языка). Насыщение кислородом 80-90% обычно не приводит к цианозу, поэтому у пациентов с 80-90 % сатурации с центральным цианозом клинически подозревают метгемоглобинемия [5].

- Коричневый цвет крови: метгемоглобинемия вызывает изменение цвета крови на шоколадный. Кроме того, если поместить кровь пациента на белую марлю, кровь останется коричневой при высыхании, в отличие от деоксигенированной крови, которая будет поглощать кислород из воздуха и снова станет красной [5].

Лечение метгемоглобинемии включает удаление провоцирующего агента и рассмотрение вопроса о лечении антидотом, метиленовым синим (тетраметилтионина хлорид). Кислород с высокой скоростью, подаваемый через назальные канюли или маской, увеличивает доставку кислорода к тканям и усиливает естественную деградацию метгемоглобина [1, 3].

Метиленовый синий обычно работает быстро и эффективно благодаря его взаимодействию с вышеупомянутым вторичным путем восстановления метгемоглобина, где редуктаза NADPH-MetHb восстанавли-

вает метиленовый синий до лейкометиленового синего с использованием NADPH из G6PD-зависимого гексозомонофосфатного шунта. Затем лейкометиленовый синий действует как донор электронов, восстанавливая метгемоглобин до гемоглобина [1, 3, 5].

В случаях приобретенной метгемоглобинемии лечение метиленовым синим следует проводить, когда уровень метгемоглобина превышает 20-30% или при более низких уровнях, если у пациента имеются симптомы. Решение о лечении следует принимать на основании клинических проявлений, а не откладывать до подтверждения лабораторными данными. Доза метиленового синего составляет 1-2 мг/кг (0,1-0,2 мл/кг 1% раствора) внутривенно в течение 5 минут. Дозу можно повторить через 30-60 минут, если значительные симптомы или уровни остаются выше порога лечения [1, 2, 5].

Практикующие врачи должны знать о побочных эффектах метиленового синего. Побочные эффекты включают окрашивание мочи в зеленый или синий цвет, о чем следует предупредить пациентов. Следует также соблюдать осторожность при лечении новорожденных, так как они также очень чувствительны к окислителям. Кроме того, метиленовый синий противопоказан для беременных [1].

Когда лечение метиленовым синим неэффективно или не рекомендуется, дополнительные варианты могут включать аскорбиновую кислоту, обменное переливание крови, гипербарическую оксигенотерапию [2, 4, 5]. Высокие дозы аскорбиновой кислоты (витамина С), до 10 г/дозу внутривенно, можно рассматривать для лечения метгемоглобина. Однако, как правило, это неэффективно и не считается стандартом лечения. Применение высоких доз аскорбиновой кислоты связано с увеличением экскреции оксалатов с мочой. При наличии почечной недостаточности высокие

дозы аскорбиновой кислоты могут предрасполагать к развитию почечной недостаточности вследствие гипероксалурии [4].

Заключение: Приобретенная метгемоглобинемия представляет собой острое состояние, которое чаще всего является результатом отравления некоторыми лекарствами и соединениями и может привести к летальному исходу.

Возможно, описанные случаи были уникальны тем, что у обоих пациентов наблюдались характерные симптомы, такие как тахикардия, тахипноэ и гипоксемия, без других общих проявлений. Единственным клиническим симптомом, о котором сообщили оба пациента, была общая усталость. Тем не менее, измерение PaO_2 , SpO_2 и концентрации MetHb указывали на то, что оба пациента страдали метгемоглобинемией, вызванной бензокаином, который входит в состав Алмагеля А.

Многие пациенты и практикующие врачи предполагают, что безрецептурные лекарственные средства (Алмагель А) не представляют риска. Представленные клинические случаи приобретенной метгемоглобинемии у онкологических пациентов показывают, что применение антацидного препарата Алмагель А на фоне противоопухолевого лечения в течение длительного времени без врачебного контроля приводит к серьезным осложнениям. Данные

клинические случаи демонстрируют сложности диагностики метгемоглобинемии, подчеркивают ценность сбора анамнестических данных, исследования кислотно-основного состояния и газов крови, а также эффективность использования метиленового синего в качестве антидотного препарата при лечении метгемоглобинемии.

Список использованных источников:

1. Iolascon A., Bianchi P., Andolfo I., Russo R., Barcellini W., Fermo E., Toldi G., Ghirardello S., Rees D., Van Wijk R., Kattamis A., Gallagher P.G., Roy N., Taher A., Mohty R., Kulozik A., De Franceschi L., Gambale A., De Montalembert M., Luca Forni G., Hartevelde C.L., Prchal J. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia // *Am. J. Hematol.* – 2021. – Vol. 2021 – P. 1-13. <https://doi.org/10.1002/ajh.26340>
2. Nappe T.M., Pacelli A.M., Katz K. An atypical case of methemoglobinemia due to self-administered Benzocaine // *Case Rep. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-4. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/670979>
3. Sewell C.R., Rivey M.P. A case report of Benzocaine-Induced Methemoglobinemia // *J. Pharm. Pract.* – 2018. – Vol. 31(5). – P. 507-509. <https://doi.org/10.1177/0897190017723211>
4. Емельянова Э.А., Асекритова А.С., Моекун Д.А. Метгемоглобинемия, индуцированная алмагелем А // *Соврем. Пробл. Науки и Образ.* – 2021. – №6 [Емельянова Е.А., Асекритова А.С., Моекун Д.А. Metgemoglobinemia, inducirovannaja almagelem A // *Sovrem. Probl. Nauki i Obraz.* – 2021. – №6 (in Russ.)] <https://doi.org/10.17513/spno.31340>
5. Ivek I., Knotek T., Ivicic T., Rubinic B., Bajlo P., Hamzic J. Methemoglobinemia – a case report and literature review // *Acta Clin. Croat.* – 2022. – Vol. 61. – P. 93-98. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.16>

АНДАТПА

ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДАҒЫ МЕТЕМОГЛОБИНЕМИЯНЫҢ СИРЕК КЕЗДЕСЕТІН ЖАҒДАЙЛАРЫ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАР

А.А. Абилдаева¹, Б.Б. Алиева¹, А.А. Арынов¹, Б.Т. Онгарбаев¹, Г.Б. Раев¹, С.Н. Мадалиев¹

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Метгемоглобинемия – гемоглобиндегі оттегінің темірмен байланысуының бұзылуымен, одан кейін дене тіндеріне оттегінің жеткізілуінің бұзылуымен сипатталатын ауыр ауру. Өртүрлі препараттар, соның ішінде бензокаин бар антацидтер жүре пайда болған метгемоглобинемияны тудыруы мүмкін. Ұсынылған клиникалық жағдайлар жұтқыншақ ісігімен ауыратын, көмейге операция жасалған 32 жастағы әйелде және сол бүйректің қатерлі ісігімен диагнозы қойылған 45 жастағы әйелде сол бүйрек резекциясынан кейінгі Алмагель А антацидті препаратын қолданумен байланысты метгемоглобинемияны сипаттайды.

Зерттеудің мақсаты – Ісікке қарсы терапиядан кейін ас қорыту жүйесінің аурулары бар қатерлі ісікпен ауыратын науқастарды емдеуде кеңінен қолданылатын Алмагель А (антацид) индукцияланған метгемоглобинемияның клиникалық жағдайларын сипаттау.

Әдістері: Біз «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ ауруханасына жатқызылған науқастарда (32 және 45 жаста) метгемоглобинемияның клиникалық жағдайларын ұсынамыз. Шағымдар, ауру анамнезі, клиникалық көрінісі, клиникалық, зертханалық және аспаптық зерттеу әдістерінің нәтижелері ретроспективті түрде талданды.

Нәтижелері: Бұл мақалада науқастарымыздың клиникалық көрінісі туралы баяндалады, ықтимал уланудың себептері мен механизмдері талқыланады және метгемоглобинемияны емдеуге арналған соңғы ұсыныстар қарастырылады. Көктамыршілік метилен көкпен емдеу науқастың тыныс алу жағдайының жылдам жақсаруына әкелді.

Қорытынды: Жүре пайда болған метгемоглобинемия – бұл көбінесе өлімге әкелуі мүмкін белгілі бір препараттармен және қосылыстармен уланудан туындайтын өткір жағдай. Бұл клиникалық жағдайлар метгемоглобинемияны диагностикалаудың қиындықтарын көрсетеді, анамнестикалық мәліметтерді алудың, қышқылдық-негіздік күйді және қан газдарын зерттеудің маңыздылығын, сонымен қатар емдеуде метилен көкін антидот ретінде қолданудың тиімділігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: Метгемоглобинемия, метилен көк, гипоксия, цианоз, акроцианоз.

ABSTRACT

A RARE CASES OF METHEMOGLOBINEMIA IN CANCER PATIENTS: CLINICAL CASES

A.A. Abildayeva¹, B.B. Alieva¹, A.A. Arynov¹, B.T. Ongarbayev¹, G.B. Raev¹, S.N. Madaliyev¹

¹«Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Methemoglobinemia is a serious disease characterized by impaired oxygen binding to iron in hemoglobin, followed by impaired oxygen delivery to body tissues. Various drugs, including antacids containing benzocaine, can cause acquired methemoglobinemia. The pre-

sented clinical cases describe methemoglobinemia that arose in connection with the use of the antacid Almagel A in a 32-year-old woman who underwent surgery on the laryngopharynx, suffering from T3NxM0 St III hypopharyngeal cancer and in a 45-year-old woman diagnosed with cancer of the left kidney St I. Condition after resection of the left kidneys.

The study aimed to describe clinical cases of acquired methemoglobinemia induced by Almagel A (antacid), widely used in post-antitumor therapy treatment of cancer patients with digestive system diseases.

Methods: We present clinical cases of methemoglobinemia in patients (32 and 45 years old) hospitalized at JSC "Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology." Complaints, anamnesis of the disease, clinical picture, and clinical, laboratory, and instrumental test results were analyzed retrospectively.

Results: This article reports on the clinical picture of our patients, discusses the causes and mechanisms of possible poisoning, and reviews the latest recommendations for the treatment of methemoglobinemia. Treatment with intravenous methylene blue led to a rapid improvement in the patient's respiratory status.

Conclusion: Acquired methemoglobinemia is an acute condition that most often results from poisoning with certain drugs and compounds, which can be fatal. These clinical cases demonstrate the difficulties of diagnosing methemoglobinemia, highlight the value of taking anamnestic data, studying the acid-base state and blood gases, and the effectiveness of using methylene blue as an antidote drug in treatment.

Keywords: Methemoglobinemia, methylene blue, hypoxia, cyanosis, acrocyanosis.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Абилдаева А.А., Арынов А.А., Алиева Б.Б., Онгарбаев Б.Т., Раев Г.Б., Мадалиев С.Н.; научный дизайн – Арынов А.А., Онгарбаев Б.Т.; исполнение заявленного научного исследования – Абилдаева А.А., Алиева Б.Б., Раев Г.Б., Мадалиев С.Н.; интерпретация заявленного научного исследования – Абилдаева А.А., Арынов А.А., Алиева Б.Б., Раев Г.Б., Мадалиев С.Н.; создание научной статьи – Абилдаева А.А., Арынов А.А., Алиева Б.Б., Раев Г.Б., Мадалиев С.Н.

Сведения об авторах:

Абилдаева А.А. (корреспондирующий автор) – врач анестезиолог-реаниматолог, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77784544981, e-mail: dr.abildaeva@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-5869-2306;

Арынов А.А. – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77016183307, e-mail: ardak1988@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0379-5411;

Алиева Б.Б. – врач анестезиолог-реаниматолог, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77082027799, e-mail: Balgerim-8289@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-4945-1345;

Онгарбаев Б.Т. – заместитель Председателя Правления по клинической работе, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017454033, e-mail: bakitzhanong@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-9695-5634;

Раев Г.Б. – врач анестезиолог-реаниматолог, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77014865536, e-mail: raevg1970@gmail.com, ORCID ID: 0009-0000-7012-0129;

Мадалиев С.Н. – врач анестезиолог-реаниматолог, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77785673166, e-mail: Sabit.87@mail.ru, ORCID ID: 0009-0002-1844-5596.

Адрес для корреспонденции: Абилдаева А.А., 050022, проспект Абая 91, Алматы, Республика Казахстан.

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИФфуЗНОГО РАКА ЖЕЛУДКА

К.У. БАТЫРБЕКОВ¹, А.А. ГАЛИАКБАРОВА¹

¹ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: *Linitis plastica* обозначает диффузный тип карциномы, на долю которого приходится 3-19% аденокарцином желудка. Он характеризуется ригидностью большей части или всего желудка при отсутствии дефекта наполнения или обширных изъязвлений.

В статье описан опыт эндоскопической диагностики пациентов с пластическим линитом.

Цель исследования – оценка особенностей применения методов эндоскопической диагностики в диагностике диффузного рака желудка.

Методы: Проведен ретроспективный анализ 7 случаев диффузного рака желудка, диагностированных в Центре экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии Национального научного онкологического центра (ННОЦ, Астана, Казахстан) с 2019 по 2023 гг.

Результаты: Все пациенты были первично обследованы в поликлиниках по месту жительства, где были направлены на КТ и эзофагогастродуоденоскопию с биопсией. При получении отрицательного морфологического исследования пациенты были направлены в ННОЦ для экспертного осмотра и повторной биопсии. Когорта пациентов состояла из 2 мужчин и 5 женщин со средним возрастом 54,6 года (диапазон 33-71 год). Для морфологической верификации диффузного рака желудка всем пациентам в Центре экспертной эндоскопии ННОЦ проводилась гастроскопия с биопсией с использованием специальной методики забора биопсийного материала. С учетом наличия местного и генерализованного метастазирования и сопутствующей патологии, оперативное лечение проведено только 4 пациентам, 3 пациентам назначена только химиотерапия. Летальный исход зафиксирован у 5 пациентов, 2 пациента продолжали паллиативную химиотерапию на момент сбора данных.

Заключение: Пластический линит является одной из форм аденокарциномы, которая обычно проявляется на более поздней стадии, когда в большинстве случаев медикаментозное лечение невозможно. Прогноз может быть улучшен при полной резекции. Хирургическое вмешательство следует проводить только в тех случаях, когда предполагается полная резекция. Экспертная гастроскопия и применение специальной методики забора биопсийного материала (по J. Rohl) со слизистой желудка увеличивает морфологическую ценность биоптатов и дает шанс подтвердить диагноз диффузного рака желудка и быстрее начать хирургическое лечение или паллиативную химиотерапию.

Ключевые слова: Пластический линит (ПЛ), диффузный тип рака желудка, рак желудочно-кишечного тракта, Борман IV, эндоскопия.

Введение: Пластический линит (ПЛ) является диффузной формой рака желудка и составляет около 10% всех случаев злокачественных новообразований желудка, и его точное распределение в общей популяции неизвестно. ПЛ поражает женщин чаще, чем мужчин, и чаще встречается среди азиатского населения, чем среди европейского. Возрастная группа пациентов ниже, чем при классической карциноме желудка, и заболевание часто начинается в возрасте до 40 лет, иногда у очень молодых пациентов (от 20 до 25 лет). Характерных или специфических симптомов нет, симптомы схожи с симптомами других форм рака желудка и могут проявляться в виде чувства сытости после еды, тошноты и рвоты, боли в эпигастриальной области, потери веса и прогрессирующей дисфагии [1]. ПЛ характеризуется злокачественной железистой пролиферацией перстневидных клеток в фиброзной строме, что в конечном итоге приводит к утолщению и ригидности стенки желудка. Существует два типа ПЛ: 1й тип поражения начинается с проксимального отдела желудка (тела) в виде утолщения складок; 2й тип, так называемый «плоский», начинается с антрального отдела и характеризуется уплощением складок и тугоподвижностью (рисунок 1).

Данные методов лучевой диагностики дают право заподозрить наличие диффузного процесса в стен-

ке желудка, но также требуют морфологической верификации. Так, при рентгеноскопии желудка выявляется уменьшение размеров желудка, утолщение стенок, потеря способности перистальтики и зияние привратника свидетельствуют об этом заболевании (рисунок 2).

При эндосонографии желудка выявляется утолщение и размытость первых трех сонографических слоев и значительное утолщение 4-го слоя (рисунок 4). Проведение пункционной биопсии под эндосонографическим контролем (EUS с FNA) дает чувствительность ниже 30%, так как клетки располагаются в толще фиброза как в цепочку, так и в одиночку.

При проведении компьютерной томографии желудка определяется диффузное утолщение стенок, уменьшение просвета желудка, лимфаденопатия парагастральных лимфоузлов (рисунок 3).

В отличие от других видов рака желудка, ПЛ часто и быстро приводит к лимфатической и перитонеальной диссеминации. ПЛ желудка может быть первичной или вторичной в результате инфильтрирующей дольковой карциномы молочной железы. ПЛ обычно является спорадическим заболеванием, но семейные случаи были задокументированы в литературе [2].

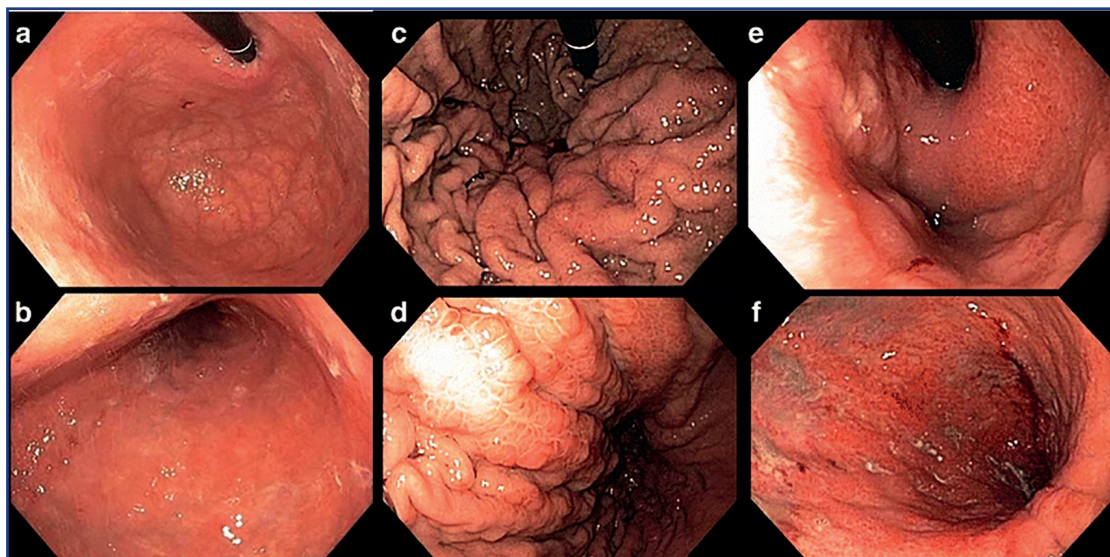


Рисунок 1 – Эндоскопические типы диффузного рака желудка: а-б – нормальная слизистая желудка, с-д – 1й тип диффузного рака желудка, е-ф – 2й тип (плоский) диффузного рака желудка [1]



Рисунок 2 – Рентгенологическая картина при диффузном раке желудка [1]

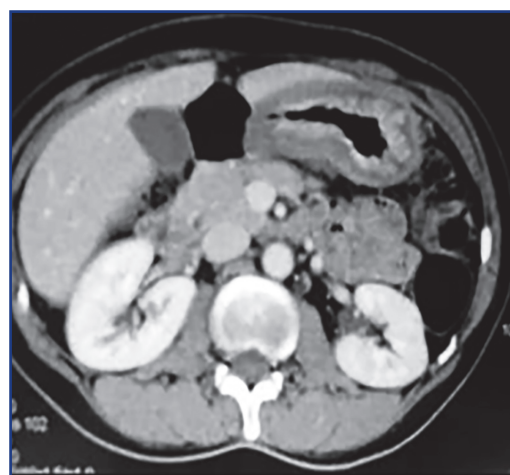


Рисунок 3 – Компьютерная томограмма желудка при диффузном раке желудка [1]

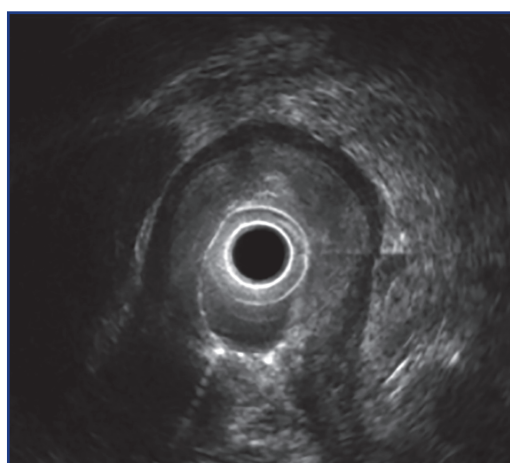


Рисунок 4 – Эндосонографическая картина при диффузном раке желудка [1]

Материалы и методы: Настоящая работа является частью одноцентрового ретроспективного исследования оценки эффективности применения эндоскопических технологий в диагностике диффузного рака желудка.

Ретроспективно проанализированы истории болезни 7 пациентов с диагнозом диффузный рак желудка, диагностированных и пролеченных в клинике Национального научного онкологического центра (ННОЦ, Астана, Казах-

стан). Пациенты с диагнозом linitis plastica были идентифицированы из базы данных по раку, а их клинико-патологические данные были извлечены из историй болезни. Все случаи были обсуждены в мультидисциплинарной группе, был отмечен их клинический прогресс и исход.

Результаты: Все пациенты были первично обследованы в поликлиниках по месту жительства, где были направлены на КТ и эзофагогастродуоденоскопию с биопсией. При получении отрицательного морфологического исследования пациенты были направлены в ННОЦ для экспертного осмотра и повторной биопсии. Их демографические данные, симптомы, результаты эндоскопии, подробности лечения и статистика выживаемости приведены в таблице 1. Когорта пациентов состояла из 7 пациентов: 2 мужчин и 5 женщин, со средним возрастом 54,6 года (диапазон 33-71 год). Основными проявляющимися признаками и симптомами были дисфагия и снижение веса. Желудок был пораженным органом в 100% случаев. ПЛ был обнаружен в 100% случаях после повторной биопсии по методике J. Rohl, проведенной в ННОЦ. У всех пациентов первичные и повторные биопсии были отрицательными и в заключении был указан хронический гиперпластический гастрит. Всем пациентам, обратившимся к нам с подозрением на диффузный рак желудка при проведении экспертной гастроскопии для повышения точности последующего

морфологического исследования выполнялась биопсия по специальной методике (по J.Rohl, 2013), а именно забор биопсийного материала со слизистой желудка проводился полиотно из нескольких точек и ступенчато с помощью биопсийных щипцов типа «Аллигатор или крысиный зуб», также для достоверности проводили резекцию выступающей части слизистой с помощью диатермической петли и последующего забора биоптата из резецированного ложа. Один пациент (случай 1) был обследован 3 раза, поскольку первая эндоскопия показала диффузное воспаление слизистой оболочки, а биопсия показала только хроническое воспаление без признаков дисплазии. Ее компьютерная томография выявила подозрение на linitis plastica, но в отсутствие гистологического диагноза она перенесла повторную эндоскопию и биопсию с отрицательным результатом. Двум пациентам с метастатическим заболеванием и одному пациенту с обширным местным поражением органов операция не была предложена. Только у четырех пациентов было поражение местных лимфатических узлов и отсутствие серьезной сопутствующей патологии, что дало возможность провести гастрэктомию и последующую химиотерапию. Из 7 пациентов, 5 умерли в течение 2-7 месяцев наблюдения. Максимальная выживаемость, зарегистрированная на данный момент в этой когорте пациентов, составила 7 месяцев.

Таблица 1 – Данные пациентов с диффузным раком желудка

№	Возраст, пол	Симптомы	Эндоскопическая картина	Кол-во отриц. биопсий	Морфология	Лечение	Исход на момент сбора данных	Выживаемость
1	66 (жен)	Дисфагия, потеря веса	2-й тип (плоский)	3	Перстневидно-клеточный рак	Гастрэктомия+6 курсов неоадьювантной ПХТ	Летальный	6 мес. после гастрэктомии
2	58(жен)	Дисфагия, отсутствие аппетита, быстрая насыщаемость едой	1й тип	1	Перстневидно-клеточный рак	4 курса неоадьювантной ПХТ	Летальный	4 мес. после установки диагноза
3	33(жен)	Дисфагия, рвота едой, быстрая насыщаемость	1й тип	2	Фокусы перстневидно-клеточного рака	3 курса паллиативной ПХТ	Летальный	7 мес. после установки диагноза
4	41(жен)	Дисфагия, потеря веса, отсутствие аппетита, рвота едой	1й тип	2	Диффузная недифференцированная аденокарцинома с фокусами перстневидно-клеточного рака	Резекция желудка по Бильрот-2	Летальный	2 мес. после резекции желудка
5	55 (муж)	Дисфагия, снижение аппетита, потеря веса	1й тип	1	Недифференцированный рак	2 курса паллиативной ПХТ	Летальный	3 мес. после установки диагноза
6	71(жен)	Дисфагия, отсутствие аппетита, быстрая насыщаемость	1й тип	2	Перстневидно-клеточный рак	Гастрэктомия +3 курса адьювантной ПХТ	Пациент жив	3 мес. после операции
7	58(муж)	Дисфагия, снижение аппетита, быстрая насыщаемость едой	1й тип	1	Перстневидно-клеточная карцинома	Гастрэктомия + 4 курса адьювантной ПХТ	Пациент жив	2 мес. после операции

Примечание: ПХТ–полихимиотерапия

Обсуждение: Карцинома желудка печально известна своей неспособностью вызывать ранние симптомы, так что пациенты не обращаются за диагностикой до поздней стадии заболевания. Из-за обильного лимфоснабжения рак быстро распространяется за пределы досягаемости хирургической резекции. Следовательно, пациенты с симптомами, как правило, имеют далеко зашедшую злокачественную опухоль. Диагностика диффузного рака ча-

сто проблематична, поскольку существует эндоскопически неактивная фаза и эндоскопически активная фаза. В эндоскопически неактивной фазе имеются жалобы на дисфагию, но визуально видимых изменений эндоскопической картины, таких как утолщение или уплощение складок, ригидность стенок, нет. В эндоскопически активной фазе уже наблюдается истончение складок, ригидность стенок, отсутствие или ослабление перисталь-

тики, но множественные поверхностные биопсии часто отрицательны, и к этому времени наблюдается перитонеальная и лимфогенная диссеминация [3]. Поэтому требуется глубокая поэтапная биопсия с морфологической верификацией перстневидных клеток в фиброзной строме стенки желудка. Рентгенография желудка с контрастированием является одним из заключительных этапов диагностики и дает характерную картину сужения просвета, уменьшения размеров желудка, утолщения складок и отсутствия перистальтики. Эндосонография выявляет размытость и утолщение первых трех слоев и значительное утолщение 4-го слоя стенки желудка до 10-20 мм. Компьютерная томография и эндосонография могут быть полезны для диагностики и оценки локального распространения. Дифференциальный диагноз должен включать злокачественные заболевания (аденокарцинома и лимфома) и некоторые доброкачественные заболевания с утолщением стенки желудка (болезнь Менетрие, лимфоидная гиперплазия и амилоидоз).

Хирургическое лечение возможно только в 20-25% случаев этого заболевания, так как наблюдается ранняя перитонеальная диссеминация и отдаленные метастазы. Операция в объеме тотальной резекции желудка показана только при локализованных поражениях.

В большинстве случаев ПЛ химиотерапия является единственной альтернативой лечению, но ее эффективность при этой форме рака очень низкая. Даже при полном хирургическом удалении опухоли адьювантная химиотерапия не дает такого положительного эффекта, как при классической аденокарциноме желудка [4]. Таким образом, средняя выживаемость без резекции желудка составляет 6 месяцев, а с резекцией желудка в среднем 14 месяцев. Из-за ранней перитонеальной диссеминации, лимфатической инвазии и метастазирования в соседние органы прогноз при этом заболевании неблагоприятный. В Европе и Японии 5-летняя выживаемость составляет всего 10-20% [5].

В последнее время большое внимание уделяется использованию предоперационной гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, HIPEC) при раке желудка, как для профилактики заболеваний брюшины, так и для их лечения, и в настоящее время проводится несколько рандомизированных исследований [6]. Учитывая сильный перитонеальный тропизм циррозных опухолей и опухолей ЛП, в ближайшем будущем HIPEC может выйти на передний план для рутинного ведения этой подгруппы пациентов.

Неoadьювантная терапия имеет много теоретических преимуществ. Среди них более высокая степень приверженности лечению по сравнению с послеопера-

ционной терапией и возможность уменьшения стадии или размера опухоли [7]. Поскольку опухоли ЛП часто находятся на поздней стадии, неoadьювантная терапия может иметь особое значение для улучшения местного контроля и увеличения частоты потенциально лечивающих резекций желудка.

Первичный пластический рак желудка – это карцинома диффузного типа со скirrosной стромой, которая прорастает в подслизистую оболочку, занимая более 1/3 поверхности желудка. До- или послеоперационная HIPEC может представлять собой альтернативную стратегию, особенно учитывая высокие показатели перитонеального распространения этой опухоли. Необходимы дальнейшие достижения в разработке таргетной терапии, которая будет воздействовать как на раковые клетки, так и на их строму.

Заключение: Диагностика диффузного типа рака желудка на ранних стадиях проблематична, но наличие утолщенных складок, ригидности стенок и отсутствия перистальтики должно насторожить врача. А проведение множественных биопсий и петлевой резекции пораженного участка по методике J. Rohl увеличивает морфологическую ценность биопсийного материала и дает шанс подтвердить диагноз диффузного рака желудка и побыстрее начать хирургическое лечение или паллиативную химиотерапию.

Список использованных источников:

1. Agnes A., Estrella J.S., Badgwell B. The significance of a nineteenth century definition in the era of genomics: linitis plastica // *World J. Surg. Oncol.* – 2017. – Vol. 15. – P. 123. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1187-3>
2. Altonbary A.Y., Deiab A.G., Negm E.H., El Sorogy M.M., Elkashef W.F. Endoscopic ultrasound of isolated gastric corrosive stricture mimicking linitis plastica // *Endoscopic Ultrasound.* – 2015. – Vol. 4(1). – P. 66-68. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.151365>
3. Manzanedo I., Pereira F., Pérez-Viejo E., Serrano A. Gastric Cancer with Peritoneal Metastases: Current Status and Prospects for Treatment // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15(6). – P. 1777. <https://doi.org/10.3390/cancers15061777>
4. Schauer M., Peiper M., Theisen J., Knoefel W. Prognostic factors in patients with diffuse type gastric cancer (Linitis Plastica) after operative treatment // *Eur. J. Med. Res.* – 2011. – Vol. 16. – P. 29-33. <http://doi.org/10.1186/2047-783x-16-1-29>
5. Jafferbhoy S., Shiwani H., Rustum Q. Managing Gastric Linitis Plastica // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* – 2013. – Vol. 13(3). – P. 451-453. <http://dx.doi.org/10.12816/0003269>
6. Yonemura Y., Canbay E., Li Y., Cocolini F., Glehen O., Sugarbaker P.H., Morris D., Moran B., Gonsalez-Moreno S., Deraco M., Piso P., Elias D., Batlett D., Ishibashi H., Mizumoto A., Verwaal V., Mahtem H. A comprehensive treatment for peritoneal metastases from gastric cancer with curative intent // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 42. – P. 1123-1131. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.03.016>
7. Biondi A., Lirosi M.C., D'Ugo D., Fico V., Ricci R., Santullo F., Rizzuto A., Cananzi F.C.M., Persiani R. Neo-adjuvant chemo(radio) therapy in gastric cancer: current status and future perspectives // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2015. – Vol. 7. – P. 389-400. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i12.389>

АНДАТПА

ДИФФУЗДЫ АСҚАЗАН ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ДИАГНОСТИКАСЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Қ.У. Батырбеков¹, А.А. Ғалияқбарова¹

¹«Ұлттық ғылыми онкологиялық орталығы» ЖШС, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Linitis plastica асқазан аденокарциномасының 3-19% құрайтын карциноманың диффузды түрін білдіреді. Ол асқазанның көп бөлігінің немесе бүкіл бөлігінің қаттылығымен сипатталады, толтыру ақауы немесе кең жаралар жоқ. Мақалада ұлттық ғылыми онкологиялық орталығының (ҰҒОО) сараптамалық эндоскопия және интервенциялық радиология орталығында 2019-

2022 жылдар және 2023 жылдың 1 жартысы ішінде пластикалық линит диагнозы қойылған пациенттерді эндоскопиялық диагностикалау тәжірибесі сипатталған, Астана, Қазақстан.

Зерттеудің мақсаты: – диффузды асқазан обырын диагностикалау кезінде эндоскопиялық диагностика әдістерін қолдану ерекшеліктерін бағалау.

Әдістері: 2019 жылдан бастап 2023 жылдың 1-ші жартыжылдығына дейін сараптамалық эндоскопия орталығында асқазанның диффузды қатерлі ісігінің диагностикалық жағдайларына ретроспективті талдау жүргізілді.

Нәтижелері: Барлық пациенттер бастапқыда тұрғылықты жеріндегі емханаларда компьютерлік томография (КТ), биопсиялық гастроскопия арқылы тексерілді және морфологиялық зерттеудің теріс нәтижесін алғаннан кейін бізге сараптама мен қайталама биопсияға жіберілді. Когортқа орташа жасы 54,6 (33-тен 71 жасқа дейін) жеті пациент (2 ер адам және бес әйел) кірді. Асқазанның шырышты қабығынан биопсиялық материалды алудың білікті гастроскопиясы мен арнайы әдістемесі диффузды асқазан қатерлі ісігіне күдікті барлық жеті науқасқа дұрыс морфологиялық диагноз қоюға көмектесті. Жергілікті және жалпыланған метастаздар мен ілеспе патологияларды ескере отырып, тек төрт пациентке операция жасалды, ал үшеуіне тек химиотерапия тағайындалды. Бес науқас қайтыс болды, ал екеуі паллиативті химиотерапияны жалғастыруда.

Қорытынды: Қорытындылай келе, пластикалық гастрит аденокарциноманың бір түрі болып табылады, ол әдетте көп жағдайда дәрі-дәрмекпен емдеу мүмкін болмаған кезде кейінгі кезеңде көрінеді. Толық резекция кезінде болжамды жақсартуға болады. Хирургиялық араласу толық резекция қажет болған жағдайда ғана жасалуы керек. Сараптамалық гастроскопия және асқазанның шырышты қабығынан биопсиялық материалды алудың арнайы әдісін қолдану (J. Rohl бойынша) биоптаттардың морфологиялық құндылығын арттырады және диффузды асқазан обыры диагнозын растауға және хирургиялық емдеуді немесе паллиативті химиотерапияны тезірек бастауға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: Пластикалық линит, асқазан қатерлі ісігінің диффузды түрі, асқазан-ішек қатерлі ісігі, Борман IV, эндоскопия.

ABSTRACT

FEATURES OF ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF DIFFUSE GASTRIC CANCER

K.U. Batyrbekov¹, A.A. Galiakbarova¹

¹“National Research Oncology Center” LLP, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Linitis plastica denotes a diffuse type of carcinoma, which accounts for 3-19% of gastric adenocarcinoma. It is characterized by rigidity of most or all of the stomach without a filling defect or extensive ulceration.

The article describes the experience of endoscopic diagnostics of patients diagnosed with plastic linitis during 2019-2022 and the 1st half of 2023 at the Center for Expert Endoscopy and Interventional Radiology of the National Research Oncology Center (NROC), Astana, Kazakhstan.

The study aimed to evaluate the features of the use of endoscopic diagnostic methods in diagnosing diffuse gastric cancer.

Methods: a retrospective analysis of diagnosed cases of diffuse gastric cancer in the center of expert endoscopy was carried out from 2019 to the 1st half of 2023.

Results: All patients were initially examined in polyclinics at their place of residence by computed tomography (CT) gastroscopy with biopsy and, upon receiving a negative morphological examination, were sent to us for expert examination and repeated biopsy. The cohort included seven patients (2 men and five women) with an average age of 54.6 years (33 to 71 years). Expert gastroscopy and a special technique for taking biopsy material from the gastric mucosa helped make the correct morphological diagnosis for all seven patients with suspected diffuse gastric cancer. Considering the local and generalized metastases and concomitant pathologies, only four patients underwent surgery, and three were administered only chemotherapy. Five patients have died, and two continue palliative chemotherapy.

Conclusion: Plastic gastritis is a form of adenocarcinoma that usually manifests itself at an advanced stage when drug therapy is usually unsuitable. The prognosis can be improved with complete resection. Surgical intervention should be performed only in cases where complete resection is expected. Expert gastroscopy and the use of a special technique for taking biopsy material (according to J.Rohl) from the gastric mucosa increases the morphological value of biopsies and gives a chance to confirm the diagnosis of diffuse gastric cancer and quickly begin surgical treatment or palliative chemotherapy.

Keywords: Linitis Plastica, diffuse gastric cancer, gastrointestinal cancer, Bormann IV, endoscopy.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Батырбеков К.У.; научный дизайн – Батырбеков К.У., Галиакбарова А.А.; исполнение заявленного научного исследования – Галиакбарова А.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Батырбеков К.У.; создание научной статьи – Батырбеков К.У.

Сведения об авторах:

Батырбеков К.У. (корреспондирующий автор) – PhD, руководитель Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77074744980, e-mail: dr.kanat77@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4837-0775;

Галиакбарова А.А. – врач-эндоскопист Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77172702911, e-mail: ainura-endo@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9588-0025.

Адрес для корреспонденции: Батырбеков К.У., ТОО «Национальный научный онкологический центр», ул. Керей и Жанибек ханов 3, Астана 0100017, Республика Казахстан.

ПРИМЕНЕНИЕ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ В ЭНДОСКОПИИ

К.У. БАТЫРБЕКОВ¹, А.А. ГАЛИАКБАРОВА¹

¹ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Аргоноплазменная коагуляция (АПК) – малоинвазивный бесконтактный метод электрохирургии. Эту процедуру выполняют при следующих состояниях: кровотечения в полых органах, в том числе при изъязвлении после лучевой терапии, пищевод Барретта, при прорастании злокачественной опухоли через стенку, доброкачественные новообразования, предраковые состояния, некоторые злокачественные опухоли на самых ранних стадиях. В этой статье авторы представляют первый и успешный опыт применения АПК в Казахстане при эндоскопических вмешательствах у пациентов с различной патологией.

Цель исследования – оценка эффективности внедрения АПК в качестве эндоскопического лечения у пациентов с предраковой патологией и осложнениями хирургического лечения у онкологических пациентов.

Методы: Проведен ретроспективный анализ применения и эффективности АПК у 15 пациентов с различной патологией, находившихся на стационарном лечении в Национальном научном онкологическом центре (ННОЦ, Астана, Казахстан) в течение 2022 года.

Результаты: В стационаре ННОЦ успешно проведена АПК пищевода Барретта 6 пациентам, при контроле в биопсийном материале не выявлены признаки метаплазии эпителия пищевода по кишечному типу. Двум пациентам с постлучевым геморрагическим проктитом выполнена коагуляция в режиме Pulse 15Wt и потоке аргона 0,4-1,0 л/мин. Пациенту с GAVE-синдромом с геморрагиями проведено 2 сеанса АПК в режиме 35Wt с потоком газа 0,8 л/мин. У 3-х пациентов со свищами шва главного бронха после пульмонэктомии проведена коагуляция и закрытие свища наблюдалось в течение 1 недели. Двум пациентам с несостоятельностью эзофагоэнтероанастомоза проведено 2 сеанса АПК с использованием 40-ваттного аргона с интервалом по 5 дней. У пациента после передней резекции прямой кишки имелась несостоятельность анастомоза с многокамерной полостью и наличием гнойного содержимого. Проведено 4 курса АПК с интервалом в 2 недели, после АПК устье главной камеры сузилось, прекратилось выделение гноя, в итоге остался слепой карман до 2,0 см без дополнительных камер и признаков воспаления.

Заключение: В статье представлены результаты внедрения АПК как метода лечения пациентов с различными патологиями в онкологической клинике и на основании этих результатов АПК можно рекомендовать для широкого внедрения по всему Казахстану.

Ключевые слова: аргоноплазменная коагуляция (АПК), пищевод Барретта, эндоскопия, новообразования, несостоятельность анастомоза.

Введение: Аргоноплазменная коагуляция (АПК) – малоинвазивный бесконтактный электрохирургический метод. В этой процедуре ткань подвергается воздействию высокочастотной электрической энергии, подаваемой ионизированным аргоном. Аргонно-плазменная горелка создается под действием электрического тока, который сильно нагревает ткани. В результате жидкость испаряется, белки коагулируют, а ткань полностью выгорает. Этот процесс называется коагуляцией.

АПК находит применение во всех сферах хирургии, в том числе при онкологических заболеваниях. Эту процедуру выполняют при следующих состояниях:

- Кровотечения в полых органах, в том числе при изъязвлении, варикозном расширении вен пищевода, лучевой проктит;
- Пищевод Барретта – предраковое состояние, при котором в слизистой оболочке пищевода обнаруживается нехарактерный эпителий кишечного типа;
- Прорастание опухолевой ткани в просвет стента – АПК используется для реканализации;
- Доброкачественные новообразования и некоторые злокачественные новообразования на ранних стадиях;
- Прогрессирующая злокачественная опухоль, закупоривающая просвет полого органа. В этом случае АПК используется в качестве паллиативного лечения;

– Гинекологические патологии: Эрозии и дисплазии шейки матки, полипы, папилломатоз, гиперкератоз, кондиломы, лейкоплакия.

Для пациента проведение АПК выглядит как обычное эндоскопическое исследование. Операция обычно занимает менее часа и может быть проведена без госпитализации. Устройство для коагуляции представляет собой металлический стержневой электрод, помещенный внутрь трубки, заполненной аргоном. При подаче на электроды переменного тока аргон переходит в плазменное состояние, при котором возникают вспышки, напоминающие искры, или миниатюрные вспышки. Эта «молния» используется вместо скальпеля. Сам инструмент не касается ткани и расстояние составляет 2-10мм[1].

В этой статье представлен первый и успешный опыт применения АПК в Казахстане при эндоскопических вмешательствах у пациентов с предраковой и онкологической патологией.

Материалы и методы: Настоящая работа является частью ретроспективного исследования оценки эффективности применения эндоскопических технологий в лечении пациентов с предопухолевой патологией и осложнениями хирургического лечения у онкологических пациентов. Ретроспективно проанализированы истории болезни пациентов, пролеченных в отделении

многопрофильной хирургии Национального научного онкологического центра (ННОЦ, Астана, Казахстан).

В исследование включались пациенты со следующими диагнозами:

1. Пищевод Барретта с признаками низкой степени дисплазии;
2. Артериовенозная мальформация желудка (GAVE-синдром) с рецидивными желудочными кровотечениями;
3. Несостоятельность анастомоза пищевода не более 0,5 см, не поддающаяся эндоскопическому клипированию;
4. Несостоятельность шва культи бронха до 0,5 см после пульмонэктомии;
5. Несостоятельность анастомоза прямой кишки при наличии функционирующей колостоме;
6. Хронический проктит 2-3 степени по шкале оценки тяжести лучевого проктита (RectalToxicityScale, 1995 г.), предложенной группой радиационной терапии онкологических заболеваний (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC);
7. Кровотечение из прямой кишки, часто являющееся показанием к переливанию крови;
8. Отсутствие эффекта от консервативной терапии препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и ректальными глюкокортикостероидами в течение 30 дней.

Критерии исключения:

1. Пищевод Барретта с тяжелой дисплазией;
2. Артериовенозная мальформация желудка диффузного типа и без эпизодов кровотечения;
3. Несостоятельность анастомоза пищевода более 0,5 см и поддающаяся эндоскопическому клипированию;
4. Несостоятельность культи бронха более 0,5 см и требующая хирургического лечения;
5. Хронический постлучевой проктит без признаков прямокишечного кровотечения;
6. Общее состояние тяжелой степени.

Оценивали следующие параметры раннего послеоперационного периода (первые 7 суток после АПК): клинический эффект от применения АПК-прекраще-

ние выделения крови из прямой кишки при хронических постлучевых проктитах, отсутствие эпизодов желудочного кровотечения у пациентов с артериовенозной мальформацией желудка, также прекращения поступления воздуха по катетеру по Бюлау у пациентов с бронхо-плевральными свищами, сроки стационарного лечения, качество жизни пациентов.

Изменение качества жизни пациентов после АПК оценивали по определенным параметрам: дискомфорт, болевые ощущения, количество дефекаций в сутки.

У всех пациентов после применения АПК не зафиксированы осложнения.

Статистическая обработка полученных данных проведена с применением пакета прикладного программного обеспечения Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США) и онлайн-калькулятора для расчета статистических критериев medstatistic.ru.

Заключение местной комиссии по этике ННОЦ на проведение исследования получено 20 мая 2023 года под номером № 12. Информированное согласие было получено от всех пациентов, которым были проведены медицинские и хирургические вмешательства в клинике ННОЦ и чьи данные включены в эту обзорную статью.

Результаты:

АПК при пищеводе Барретта

АПК – наиболее эффективный метод эндоскопического лечения при пищеводе Барретта, несомpanied тяжелой дисплазией (выраженными изменениями клеток слизистой оболочки) излокальным перерождением. Как показывают исследования, если длина пораженного участка органа не более 3-4 см, эффективность применения АПК составляет 80-90% [2]. С мая месяца 2021 года, т.е. с момента внедрения АПК в ННОЦ как метода эндоскопической абляции пищевода Барретта, в отделении многопрофильной хирургии ННОЦ успешно проведено эндоскопическое лечение пищевода Барретта 6 пациентам (рисунок 1). При последующем эндоскопическом контроле с забором биопсийного материала в морфологическом материале не выявлены признаки метаплазии эпителия пищевода по кишечному типу.

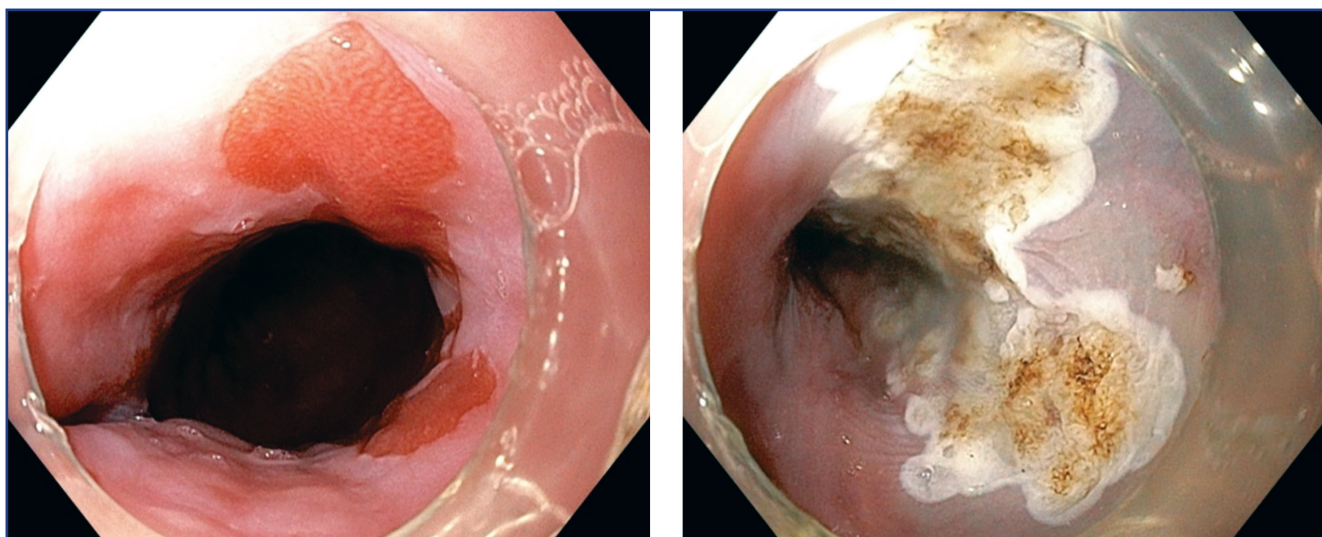


Рисунок 1 – Применение АПК при пищеводе Барретта

АПК прямой кишки при хроническом лучевом проктите

АПК высокоэффективен при хроническом лучевом проктите, осложнении лучевой терапии органов малого таза. Болезнь вызывает кровотечение в прямой кишке и трудно поддается лечению. Частота этого симптома у больных раком малого таза в течение 6 месяцев после лучевой терапии составляла 5-15%.

В условиях отделения многопрофильной хирургии ННОЦ двум пациентам проведено эндоскопическое

лечение постлучевого проктита, осложненного кровотечением с использованием АПК (рисунок 2). У мужчины после лучевой терапии по поводу рака мочевого пузыря и у женщины после лучевой терапии после рака шейки матки уже после 1-го сеанса коагуляции аргоном прекратились эпизоды прямокишечного кровотечения. С целью остановки кровотечения всем пациентам выполнена АПК слизистой прямой кишки с участками ангиоэктазий в режиме Pulse с мощностью энергии 15 Ватт и потоком аргона 0,4-1,0 л/мин.

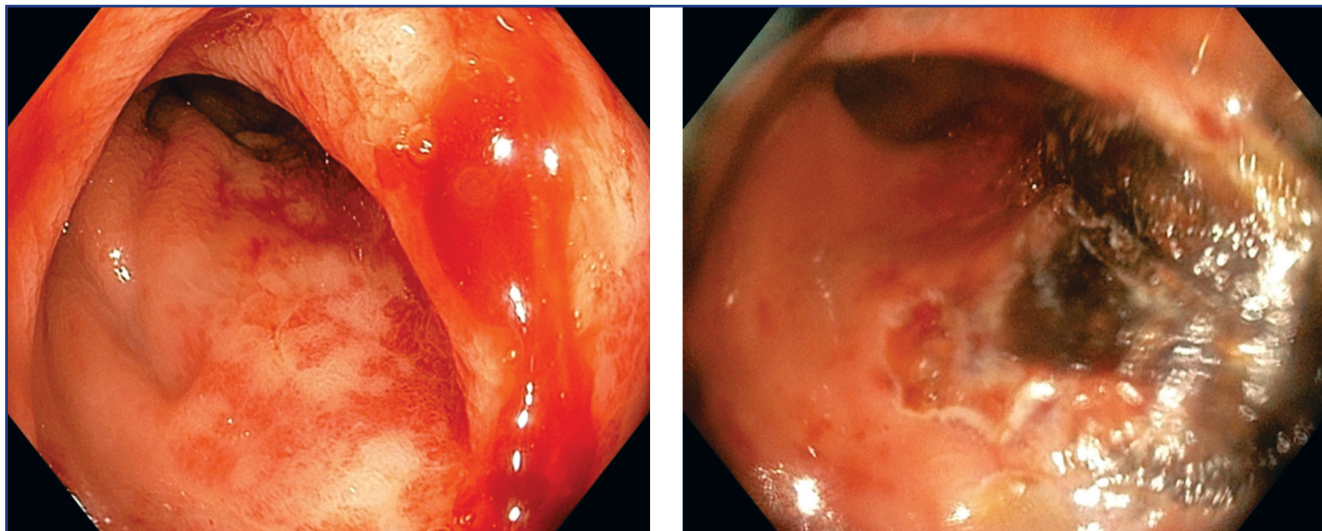


Рисунок 2 – Применение АПК при постлучевом проктите

АПК при артериовенозных мальформациях слизистой оболочки органов желудочно-кишечного тракта

Эктазия антральных сосудов желудка (GAVE) – редкое приобретенное сосудистое поражение антрального отдела желудка. Наиболее частым проявлением GAVE является железодефицитная анемия. Эндоскопическая терапия является основой лечения. Однако единого мнения относительно оптимального метода лечения нет [3].

В отделении многопрофильной хирургии ННОЦ успешно проведено эндоскопическое лечение пациента с GAVE-синдромом, которая страдала эпизодами желудочного кровотечения с понижением гемоглобина до 49 г/л, проведено 2 сеанса АПК в режиме коагуляции 35Wt с потоком газа 0,8 л/мин, в течение 2-х лет после абляции нет эпизодов кровотечения (рисунок 3).

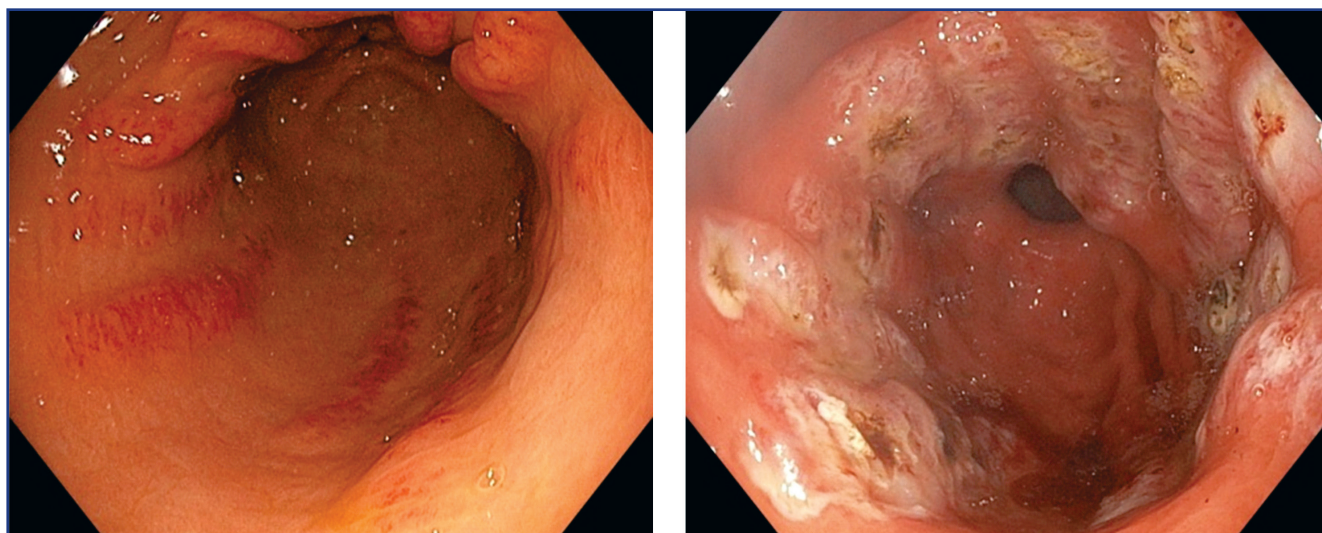


Рисунок 3 – Применение АПК при GAVE-синдроме

АПК при несостоятельности шва культи бронха

Трахеомедиастинальный свищ – редкое осложнение, возникающее на фоне рака легких. Эти свищи

дыхательных путей часто связаны с пищеводом или плевральной полостью. Этиология, лежащая в основе бронхоплевральных свищей, различна. Однако резек-

ция легкого, различные инфекции, химиотерапия и лучевая терапия, в частности, используются для лечения рака легких; спонтанный персистирующий пневмоторакс и туберкулез обычно являются сопутствующими факторами.

Большинство свищей, возникающих в связи с раком легких, представляют собой фистулы, которые развиваются как осложнение после резекции легкого [4].

В отделении многопрофильной хирургии ННОЦ имеется опыт эндоскопического лечения бронхоплевральных свищей у 3-х пациентов со свищами шва культи главного бронха после пульмонэктомии. Отверстие свища было скоагулировано по окружности с помощью 40-ваттного коагулятора (Olympus, Япония), и закрытие отверстия наблюдалось в течение 1 недели после процедуры (рисунок 4).

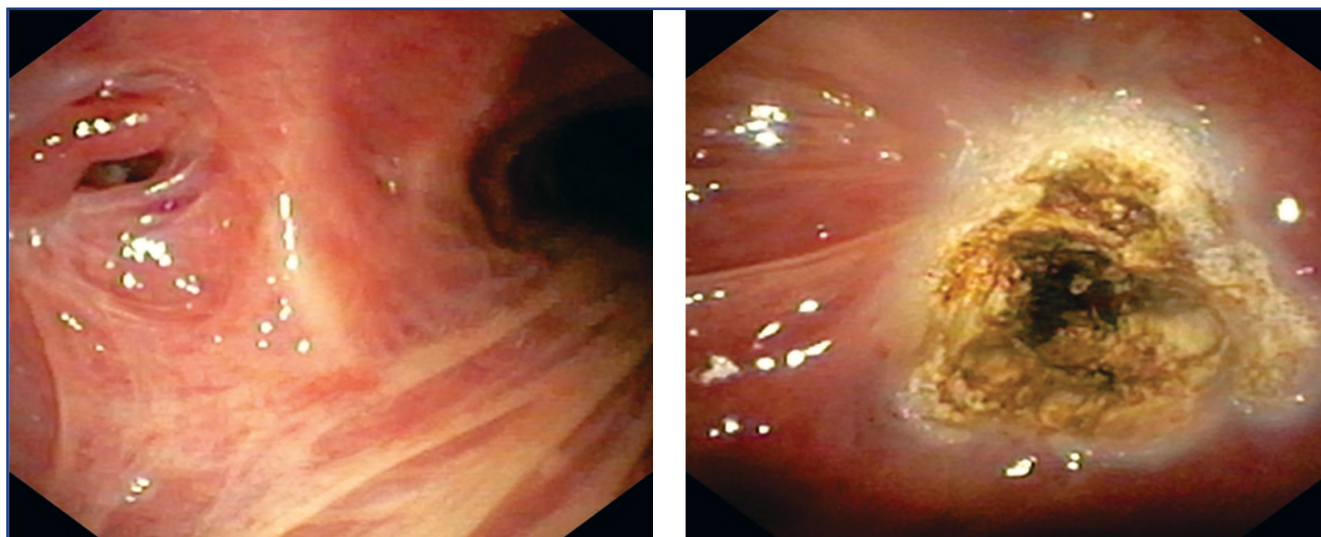


Рисунок 4 – Применение АПК при свищах культи главного бронха после пульмонэктомии

АПК при несостоятельности анастомоза пищевода

Развитие несостоятельности швов пищевода-желудочного анастомоза встречается в 0,5-33% наблюдений. Несостоятельность пищевода-кишечного анастомоза развивается у 5,9-12% пациентов, перенесших гастрэктомию, и сопровождается высокой летальностью, которая приближается к 100%. Одной из наиболее веских предпосылок к развитию несостоятельности пищеводных анастомозов являются нарушения нутритивного статуса пациентов, которые нуждаются в проведении операций на верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Не сле-

дует забывать и о роли технических погрешностей: непоставление слизистых оболочек, очень частые швы и чрезмерное тугое завязывание узлов, прокалывание иглой слизистых оболочек при формировании второго ряда швов, натяжение сшиваемых органов и др [5].

В клинике ННОЦ двум пациентам с несостоятельностью эзофагоэнтероанастомоза после гастрэктомии было проведено эндоскопическое лечение с использованием 40-ваттной АПК. Для успешного закрытия свищей потребовалось проведение двух сеансов с интервалом по 5 дней (рисунок 5).

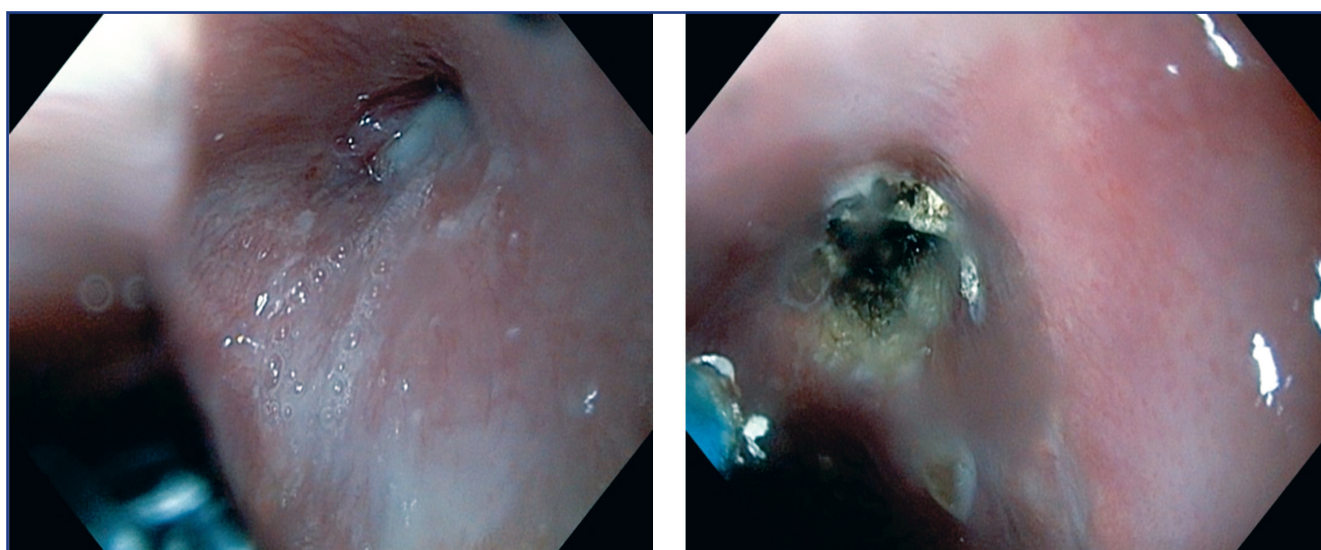


Рисунок 5 – Применение АПК при несостоятельности анастомоза пищевода

АПК при несостоятельности анастомоза прямой кишки

Несостоятельность анастомоза прямой кишки – одно из самых тяжелых осложнений после резекции прямой кишки, которое встречается в 1,5-1,0% случаев, а связанная с этим послеоперационная летальность достигает 6,0-9,3%. Развитие осложнений определяется как интраоперационными, так и предоперационными факторами риска. Высота расположения опухоли, воздействие лучевой терапии и принадлежность к мужскому полу, а также курение рассматриваются в качестве важных предрасполагающих факторов развития несостоятельности анастомоза прямой кишки.

В условиях отделения многопрофильной хирургии ННОЦ амбулаторно АПК использовали у пациента после передней резекции прямой кишки по поводу рака прямой кишки. На 3-м месяце после операции у пациента на контрольной колоноскопии выявлена несостоятельность анастомоза с образованием многокамерной полости с многочисленными устьями и наличием гнойного содержимого. Проведено 4 курса 40-ваттной АПК с интервалом в 2 недели. После проведенного эндоскопического лечения мелкие устья и полости закрылись и устье главной камеры значительно уменьшилось, прекратилось выделение гнойного содержимого. В итоге лечения остался слепой карман до 2,0 см без дополнительных камер и без признаков воспаления (рисунок 6).

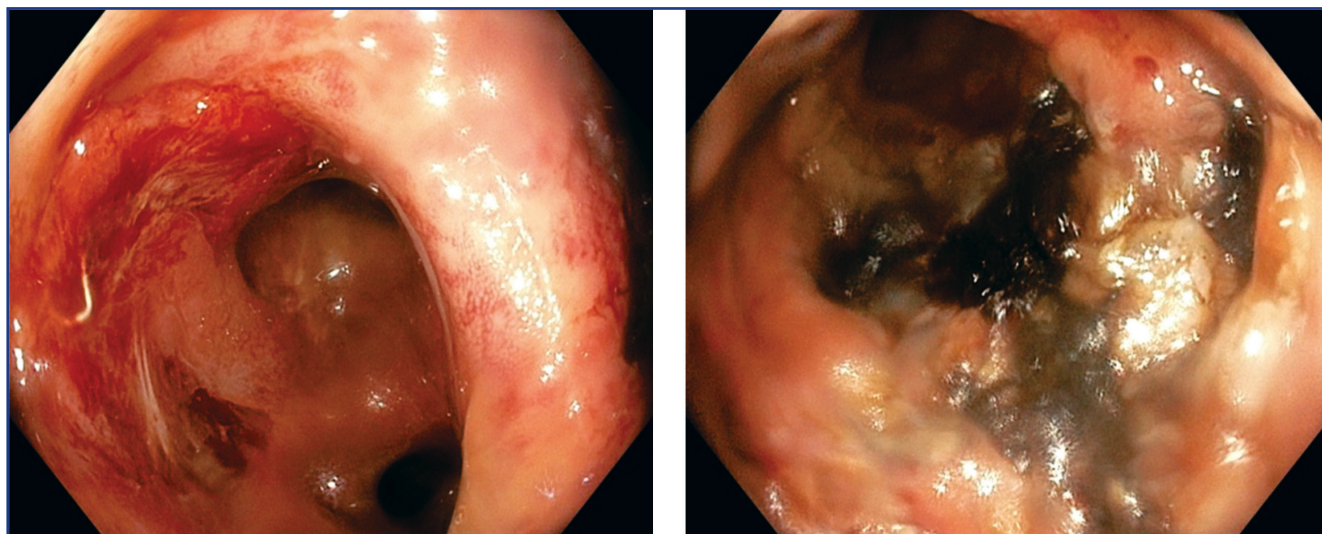


Рисунок 6 – Применение АПК при несостоятельности анастомоза прямой кишки

У всех пациентов после применения АПК не зафиксированы осложнения в раннем послеоперационном периоде. Пациентам с постлучевым проктитом и несостоятельностью анастомоза прямой кишки АПК проводилось амбулаторно. У пациентов с пищеводом

Барретта и GAVE-синдромом среднее нахождение в стационаре составило 2,2 дня. У пациентов с несостоятельностью анастомоза пищевода, культы главного бронха, анастомоза прямой кишки АПК применяли в среднем в течение 8-14 дней (таблица 1).

Таблица 1 – Критерии эффективности применения АПК

Нозология	Пищевод Барретта	Постлучевой проктит	GAVE-синдром	Свищ бронха	Несостоятельность анастомоза пищевода	Несостоятельность анастомоза прямой кишки
Клинический эффект	+	+	+	+	+	+
Наличие или отсутствие осложнений	-	-	-	-	-	-
Длительность пребывания в стационаре	2,2±0.69	амбулаторно	2,0	8,0±0.82	14±2.0	амбулаторно
Наличие рецидива	-	-	-	-	-	-

Обсуждение: Описанные в литературе эндоскопические методики, такие как электрокоагуляция, лигирование сосудистых трансформаций и радиочастотная абляция, не нашли широкого применения из-за отсутствия большого количества данных об их эффективности и безопасности.

АПК – бесконтактный метод электрокоагуляции, при котором используется ионизированный газ для

подачи высокочастотного переменного тока на очаг поражения. Риск перфорации, стеноза или фистулы невелик благодаря малой глубине коагуляции – 0,5-3 мм. В отличие от традиционных биполярных аппаратов, АПК может применяться в аксиальном и радиальном направлениях, что позволяет проводить тангенциальную коагуляцию поражений вокруг

изгибов прямой кишки без существенной потери эффективности. Кроме того, генератор АПК мобилен и может быть быстро использован в любом месте и в любое время. Таким образом, АПК является признанным методом лечения широкого спектра патологий, включая сосудистые диспластические поражения и кровотечения из мест полипэктомии. Также АПК-терапия не требует седации или анестезии во время процедуры и поэтому может проводиться в амбулаторных условиях.

К преимуществам АПК относятся простота применения, целенаправленная коагуляция телеангиэктазий и свищей, контроль глубины и безопасность, а также более низкая стоимость по сравнению с радиочастотной абляцией. К преимуществам АПК относится возможность поворота зонда в аксиальном и радиальном направлениях, которая позволяет адекватно коагулировать слизистую пищевода, желудка, бронхов и прямой кишки в изогнутых областях.

Заключение: В данном клиническом обзоре авторы представили случаи успешного, а главное – клинически эффективного, использования АПК как эндоскопического малоинвазивного лечения осложнений хирургического лечения у пациентов с онкологической и неонкологической патологией. Зачастую выбор в пользу эндоскопического метода лечения был продиктован наличием сопутствующей

патологии и общим состоянием пациента, не позволявшим провести хирургическое лечение, также возможностью проведения курсов коагуляции аргонном в амбулаторных условиях без необходимости госпитализации в стационар. На основании результатов этой статьи можем рекомендовать широкое применение АПК во всех онкологических и хирургических стационарах для малоинвазивного лечения подобных осложнений.

Список использованных источников:

1. Peng Y., Wang H., Feng J., Fang S., Zhang M., Wang F., Chang Y., Shi X., Zhao Q., Liu J. Efficacy and safety of argon plasma coagulation for hemorrhagic chronic radiation proctopathy: A systematic review // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 3087603. <https://doi.org/10.1155/2018/3087603>
2. Bатырбеков К., Галиакбарова А. Endoscopic treatment of Barrett's esophagus in Kazakhstan // *Oncol. Radiol. Kazakhstan.* – 2022. – Vol. 4(66). – P. 42–45. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2022-4-66-42-45>
3. O'Morain N.R., O'Donovan H., Conlon C., Shannon E., Manning D., Slattery E. Is endoscopic band ligation a superior treatment modality for gastric antral vascular ectasia compared to argon plasma coagulation? // *Clin. Endosc.* – 2021. – Vol. 54(4). – P. 548–554. <https://doi.org/10.5946/ce.2020.236>
4. Ucer M., Ordu C., Pilanci K.N., Dalar L. Tracheo-mediastinal fistula in a patient with lung adenocarcinoma and its treatment with argon plasma coagulation // *Medicine (Baltimore).* – 2014. – Vol. 93(23). – P. e156. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000156>
5. Hameed H., Kalim S., Khan Y. Closure of a nonhealing gastrocutaneous fistula using argon plasma coagulation and endoscopic hemoclips // *Can. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 23(3). – P. 217–219. <https://doi.org/10.1155/2009/973206>

АНДАТПА

ЭНДСКОПИЯДА АРГОНОПЛАЗМАЛЫҚ КОАГУЛЯЦИЯНЫ ҚОЛДАНУ

К.У. Батырбеков¹, А.А. Галиакбарова¹

¹«Ұлттық онкологиялық зерттеу орталығы» ЖШС, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Аргоноплазмалық коагуляция (АПК) – электрохирургияның аз инвазивті байланыссыз әдісі. Бұл процедура келесі жағдайларда орындалады: қуыс мүшелердегі қан кетулер, соның ішінде сәулелік терапиядан кейінгі ойық жара, барреттің өңеші, стент арқылы қатерлі ісіктің өнуі, қатерсіз өсінділер, қатерлі ісікке дейінгі жағдайлар, кейбір қатерлі ісіктер. Бұл мақалада авторлар әртүрлі патологиясы бар пациенттерге эндоскопиялық араласу кезінде Қазақстанда АПК қолданудың алғашқы және табысты тәжірибесін ұсынады.

Зерттеудің мақсаты – қатерлі ісікке дейінгі патологиясы бар және онкологиялық науқастарда хирургиялық емдеудің асқынулары бар емделушілерде эндоскопиялық ем ретінде АПК енгізудің тиімділігін бағалау.

Әдістері: 2022 жыл ішінде Ұлттық ғылыми онкологиялық орталықта (ҰҒОО, Астана, Қазақстан) стационарлық емдеуде болған әр түрлі патологиясы бар 15 пациентте АПК қолдану мен тиімділігіне ретроспективті талдау жүргізілді.

Нәтижелері: ҰҒОО стационарында 6 пациентке барреттің өңеші АПК сәтті жүргізілді, бақылау кезінде биопсиялық материалда ішек типі бойынша өңеш эпителийінің метаплазиясының белгілері анықталмады. Радиациядан кейінгі геморрагиялық проктитпен ауыратын екі пациентке Pulse 15wt режимінде коагуляция және аргон ағыны 0,4–1,0 л/мин. геморрагиясы бар GAVE синдромы бар пациентке 35wt режимінде 2 АПК сессиясы өткізілді, газ ағыны 0,8 л/мин. негізгі бронх тігісі фистулалары бар 3 пациентте пульмонэктомиядан кейін коагуляция жүргізілді және фистуланьы жабылуы байқалды 1 апта ішінде. Эзофагоэнттероанастомоздың дәрменсіздігі бар екі пациентке 5 күн аралықпен 40 ватт аргонды пайдалана отырып, 2 АПК сеансы өткізілді. Науқаста тік ішектің алдыңғы резекциясынан кейін көп камералы қуысы бар анастомоздың сәтсіздігі және іріңді құрамы болды. АПК-нің 4 курсы 2 апта аралықпен өткізілді, АПК-тен кейін негізгі камераның сағасы тарылды, іріңнің бөлінуі тоқтады, нәтижесінде қосымша камераларсыз және қабыну белгілерінсіз 2,0 см-ге дейін соқыр қалта қалды.

Қорытынды: Мақалада онкологиялық клиникада әртүрлі патологиялары бар пациенттерді емдеу әдісі ретінде АПК енгізу нәтижелері ұсынылған және осы нәтижелер негізінде АПК бүкіл Қазақстан бойынша кеңінен енгізу үшін ұсынылуы мүмкін.

Түйінді сөздер: аргоноплазмалық коагуляция (АПК), Барреттің өңеші, эндоскопия, неоплазмалар, анастомоздың сәтсіздігі.

ABSTRACT

THE USE OF ARGON PLASMA COAGULATION IN ENDOSCOPY

K.U. Batyrbekov¹, A.A. Galiakbarova¹

¹National Research Oncology Center» LLP, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Argon plasma coagulation (APC) is a minimally invasive, non-contact electrosurgery method. This procedure is performed in the following conditions: bleeding in hollow organs, including ulceration after radiation therapy, Barrett's esophagus, with the germination of a malignant tumor through a stent, benign neoplasms, precancerous conditions, some malignant tumors at the earliest stages. In this

article, the authors present the first and successful experience of the use of APC in Kazakhstan during endoscopic interventions in patients with various pathologies.

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the introduction of APC as an endoscopic treatment in patients with precancerous pathology and complications of surgical treatment in oncological patients.

Methods: A retrospective analysis of the use and effectiveness of APC was carried out in 15 patients with various pathologies who were on inpatient treatment at the National Research Oncology Center (NROC, Astana, Kazakhstan) during 2022.

Results: Barrett's esophageal APC was successfully performed in the NROC hospital in 6 patients, no signs of intestinal-type metaplasia of the esophageal epithelium were detected in the biopsy material. Two patients with post-radiation hemorrhagic proctitis underwent coagulation in Pulse 15Wt mode and argon flow of 0.4-1.0 L/min. A patient with the GAVE syndrome with hemorrhages underwent 2 sessions of APC in 35Wt mode with a gas flow of 0.8 L/min. In 3 patients with fistulas of the suture of the main bronchus, coagulation was performed after pneumonectomy and closure of the fistula was observed for 1 week. Two patients with esophagoenteroanastomosis failure underwent 2 sessions of APC using 40-watt argon with an interval of 5 days. After anterior rectal resection, the patient had a failure of anastomosis with a multi-chamber cavity and the presence of purulent contents. 4 courses of APC were conducted with an interval of 2 weeks, after the APC, the mouth of the main chamber narrowed, the discharge of pus stopped, as a result, there was a blind pocket up to 2.0 cm without additional chambers and signs of inflammation.

Conclusion: The presented article describes the results of the introduction of APC as an endoscopic method of treating patients with various pathologies in an oncological clinic, and based on these results, APC can be recommended for widespread implementation throughout Kazakhstan.

Keywords: argonoplasmic coagulation (APC), Barrett's esophagus, endoscopy, neoplasms, anastomosis failure.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Батырбеков К.У.; научный дизайн – Батырбеков К.У.; исполнение заявленного научного исследования – Галиакбарова А.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Батырбеков К.У.; создание научной статьи – Батырбеков К.У.

Сведения об авторах:

Батырбеков К.У. (корреспондирующий автор) – PhD, руководитель Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77074744980, e-mail: dr.kanat77@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4837-0775;

Галиакбарова А.А. – врач-эндоскопист Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан, тел.: +77172702911, e-mail: ainura-endo@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9588-0025.

Адрес для корреспонденции: Батырбеков К., ТОО «Национальный научный онкологический центр», ул. Керей и Жанибек ханов 3, Астана 0100000, Республика Казахстан.

ПАРЕНХИМАТОЗНО-СТРОМАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ В ОПУХОЛЯХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА КАК ИНДИКАТОР МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

**Н.М. ИМАНБАЕВ¹, Е.М. ИЗТЛЕУОВ¹, А.К. КОЙШЫБАЕВ¹,
Е.Ж. БЕКМУХАМБЕТОВ², О.Н. УРАЗАЕВ¹, Э.А. КЫДЫРБАЕВА¹**

¹НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актюбе, Республика Казахстан;

²ОИПНЮЛ «Национальная палата здравоохранения», Астана, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Колоректальный рак (КРР) входит в пятерку самых распространённых раков во всем мире и характеризуется трендами заболеваемости, инвалидизации и смертности. КРР характеризуется значительной частотой рецидива и ранним метастазированием. Множество метаанализов в мировой литературе направлены на поиск факторов определения вероятного исхода заболевания.

Цель исследования – оценить роль паренхиматозно-стромального соотношения в прогрессировании колоректального рака.

Методы: при микрокопировании в 40-кратном увеличении измеряли площадь паренхимы (Sp) и стромы (Sm) в зонах поверхностного роста опухоли и глубокой инвазии. Рассчитывали показатель паренхиматозно-стромального соотношения (ПСС) по формуле $PSS = Sp/Sm$ и определяли корреляционную взаимосвязь с метастазированием опухоли.

Результаты: С увеличением глубины инвазии опухоли отмечается повышение частоты метастазирования в печень. Показатель метастазирования при инвазии в слизисто-подслизистый слой (T1) и мышечную оболочку (T2) составил 4% соответственно. Показатель возрастал до 80% при вовлечении субсерозной оболочки (T3). Метастазы в регионарные лимфатические узлы ухудшали исход заболевания в 3 раза. При местно-распространённом и локально-регионарным в зоне глубокой инвазии преобладает паренхиматозный компонент над стромой. ПСС составляет 2,5:1,0 и 1,6:1,0. При диссеминированном росте КРР в зоне глубокой инвазии опухоли ПСС равен 1,0:1,4 с преобладанием стромального компонента до 57%.

Заключение: отмечается снижение ПСС в поверхностных зонах роста при диссеминированных формах КРР по сравнению с местным и локально-регионарным типом рака. Преобладание стромального компонента в зоне глубокой инвазии прямо пропорционально с высоким неблагоприятным исходом.

Ключевые слова: колоректальный рак, микроокружение опухоли, паренхиматозно-стромальное соотношение (ПСС).

Введение: Колоректальный рак (КРР) занимает третье место в мире по частоте среди всех злокачественных новообразований. Заболеваемость более 1 млн пациентов ежегодно и смертность около 700 тысяч. По данным ряда авторов прогрессирование КРР зависит от стромального микроокружения опухоли: межклеточный матрикс, кровеносные сосуды, клетки воспалительного инфильтрата и фибробласты. Дисрегуляция между паренхимой и стромой приводит изменению нормальных клеток стромы с приобретением аномальных фенотипов, которые способствуют росту и прогрессированию новообразования.

Имеются работы по определению новых морфологических признаков риска прогрессирования опухолей, характеризующих внутренние свойства паренхиматозных клеток и взаимодействие компонентов опухолевого микроокружения.

Исследование AJCC (1996-2015г.) опухолей пяти локализаций (рак лёгкого, КРР, меланома, рак молочной железы и предстательной железы) определило 176 прогностических инструментов (формулы, баллов риска, калькуляторов, номограмм и т.д.) для установления дополнительных независимых прогностических маркеров, которые компенсируют недостатки системы определения рисков неблагоприятных исходов [1].

Для прогнозирования выживаемости пациентов с КРР выделено 53 модели [2]. Данные методики комбинируют клинические данные и сведения патологоанатомического заключения характеристики опухоли для оценки веро-

ятности наступления определённого исхода, в определённое время [3, 4]. Однако в данных моделях не учитываются составляющие опухолевого микроокружения. Анализ работ показал отсутствие универсальных систем патоморфологической оценки вероятных исходов заболевания. Мы не нашли модель патоморфологической характеристики первичной опухоли, которая позволила спрогнозировать развитие метастазов у пациентов с локализованным КРР. Персонализация прогноза неблагоприятных исходов необходима при I и II стадии заболевания, так как частота отдалённых метастазов после радикальной операции может достигать до 10%. Вышеописанное позволяет поставить перед собой цель исследования.

Цель исследования – оценить роль паренхиматозно-стромального соотношения в прогрессировании колоректального рака.

Материалы и методы: Изучены клинические данные медицинских карт 50 пациентов в возрасте 30-75 лет, проходивших лечение в Медицинском центре НАО Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова за период с 2021 по 2022 гг. Количество пациентов мужского и женского пола: 26 (52%) и 24 (48%). Опухоль в сигмовидной кишке выявлена у 21 пациента, в ректосигмоидном отделе – у 11 (22%), в ободочной кишке – у 9 (18%), у 6 (12%) опухоль локализовалась в прямой кишке, у 3 – в слепой кишке. Все пациенты в зависимости от степени формы роста опухоли были разделены на три группы: 1 – с местнораспространен-

ным, 2 – с локально-регионарным, 3 – с диссеминированным ростом КРР. По группам пациенты распределились следующим образом: 1-я группа – 17 человек (9 мужчин и 8 женщин, с КРР в сигмовидной кишке – 12 и ободочном отделе – 5), 2-я группа – 18 человек (9 мужчин и 9 женщин, с КРР в слепой кишке – 3, сигмовидной кишке – 9, ободочной кишке – 4, ректосигмоидном отделе – 2), 3-я группа – 15 человек (8 мужчин и 7 женщин, с КРР в прямой кишке – 6, в ректосигмоидном отделе – 9).

Для проверки нормальности распределения исследуемых количественных показателей в группах использовали критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Статистическую обработку проводили с использованием U критерия Манна-Уитни в программном пакете Statistica 8.0.

Во фрагментах удаленного толстого кишечника, при стандартном патоморфологическом исследовании оценивали степень дифференцировки опухоли, глубину инвазии в кишечную стенку, наличие или отсутствие лимфогенных и гематогенных метастаз. С использованием микроскопа Nikon eclipse E200 (Япония) с использованием программного обеспечения Genesis (Genesis Software, Индия) для оценки количественного и качественного микроокружения в 5 полях зрения при 40-кратном увеличении сканировали область поверхностного роста и глубокой инвазии опухоли, с последующим измерением площади паренхимы (S_p) и стромы (S_m). Рассчитывали показатель паренхиматозно-стромального соотношения (ПСС) по формуле $ПСС = S_p/S_m$.

Результаты: При анализе клинических данных было установлено, что прогрессирование аденокарциномы не зависело от пола, возраста, степени дифференцировки опухоли. Однако число гематогенных метастазов пропорционально зависело от локализации опухоли, глубины инвазии и наличия лимфогенных метастазов. При локализации опухоли в сигмовидной кишке процент гематогенных метастазов достигал 48%. Степень глубины инвазии опухоли в стенку кишки прямо пропорционально к частоте метастазирования в печень. При инвазии в слизисто-подслизистый слой (T1) и мышечную оболочку (T2) показатель метастазирования составил 4% соответственно. При инвазии в субсерозную оболочку (T3) процент метастазирования достигал 80%. Метастазы в регионарные лимфатические узлы ухудшали прогноз в 3 раза.

При местно-распространённом и локально-регионарным в зоне глубокой инвазии преобладает паренхиматозный компонент над стромой. ПСС составило 2,5:1,0 и 1,6:1,0.

При диссеминированном росте КРР в зоне глубокой инвазии опухоли ПСС равен 1,0:1,4 с преобладанием стромального компонента до 57% [5].

Обсуждение: Для колоректального рака чаще применяют понятие «степень дифференцировки», а не «степень гистологической злокачественности». Это объясняется тем, что нет четкой взаимосвязи между степенью дифференцировки и инвазивностью, метастазированием. Степень дифференцировки не означает агрессивность опухоли при КРР. Способность привести к неблагоприятному исходу за относительно короткий срок базируется на всем комплексе свойств неопластических клеток и их микроокружения. Исследователи описывают вероятность перехода одного типа в другой в зависимости от микроокружения опухоли [6–8].

Индивидуальный тип инвазии развивается согласно механизму эпителиально-мезенхимального перехо-

да (ЭМП). Морфологическим проявлением феномена ЭМП считают, так называемое «почкование», то есть возникновение отдельных опухолевых клеток в инвазивном фронте опухоли. «Почкование» показывает степень готовности отделения опухолевых клеток на раннем этапе метастатического процесса, и относится к числу факторов высокого риска. «Почкование» имеет более высокое прогностическое значение, по сравнению со степенью дифференцировки опухоли [9–11].

Колоректальные аденокарциномы характеризуются «калейдоскопом» стромально-паренхиматозных элементов. Множество различных вариантов клеточной кооперации и коллаборации, сложившихся в процессе развития каждого морфотипа опухоли, определяют её дальнейшее поведение и исход заболевания. При максимальном приближении характеристик паренхимы и стромы опухоли к строению нормальной слизистой оболочки толстой кишки и с сохранением «оберегающей» функции иммунной системы, опухоль КРР характеризуется медленной прогрессией и несклонностью к метастазированию.

Заключение: Таким образом, нами установлено различие ПСС в зависимости от степени инвазии опухоли. Отмечается снижение ПСС в поверхностных зонах роста при диссеминированных формах КРР по сравнению с местным и локально-регионарным распространением. Преобладание стромального компонента над паренхимой в зонах глубокой инвазии характеризует высокую степень метастазирования.

Современный подход к эпидемиологии рака и канцерогенезу характеризует злокачественные опухоли как инвазивный паразит. Который занимает соответствующее место в экосистеме первичных органов, а затем распространяется с образованием регионарных и отдаленных сообществ вокруг метастаз, образуя единую систему взаимосвязанных экосистем по всему организму. При метастазировании опухолевые клетки подвергаются определённым рискам [12, 13]. Они приобретают метастатический фенотип, изменяют метаболизм, теряют пролиферативное преимущество и трансформируются из эпителиальной клетки в мезенхимальную. Когда клетка инициирует инвазию, успешно избегая иммунного надзора и проникает в сосуды, она подвергается высокому риску гибели во время циркуляции в кровотоке. Риски, связанные с метастазированием, объясняют необходимость внешнего сигнала для начала метастазирования. Таким образом, приобретение метастатической способности не означает, что опухолевая клетка обязательно должна покинуть экосистему материнской опухоли. Метастатические мигранты реагируют на сигнал начать инвазию. Стремительная локальная пролиферация клеток не обеспечивается имеющимся ангиогенным процессом, поэтому опухоль перерастает сосудистую сеть. Анаболически процесс влечет за собой локальную гипоксию и дистрофию, накопление метаболических продуктов распада, снижение pH, что приводит к непродуктивному токсическому болоту – опухолевому заболачиванию [14, 15]. Все перечисленное становится сигналом к инициированию метастазирования.

Учитывая, что по данным ряда авторов прогрессирование колоректального рака зависит и от стромального микроокружения опухоли (межклеточный матрикс, кровеносные сосуды, клетки воспалительного инфильтрата и фибробласты) данный вопрос мы осветим в следующей научной публикации.

Список использованных источников:

1. Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging // *CA Cancer J. Clin.* – 2017. – Vol. 67(2). – P. 93-99. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>
2. Mahar A.L., Compton C., Halabi S., Hess K.R., Weiser M.R., Groome P.A. Personalizing prognosis in colorectal cancer: A systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes // *J. Surg. Oncol.* – 2017. – Vol. 116(8). – P. 969-982. <https://doi.org/10.1002/jso.24774>
3. Kratochwil C., Flechsig P., Lindner T., Abderahim L., Altmann A., Mier W., Adeberg S., Rathke H., Röhrich M., Winter H., Plinkert P.K., Marme F., Lang M., Kauczor H.U., Jäger D., Debus J., Haberkorn U., Giesel F.L. ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer // *J Nucl Med.* – 2019. – Vol. 60. – P. 801-805. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227967>
4. Barrett R.L., Puré E. Cancer-associated fibroblasts and their influence on tumor immunity and immunotherapy // *Elife.* – 2020. – Vol. 9. – Art. no. e57243. <https://doi.org/10.7554/elife.57243>
5. Petrelli F., Pezzica E., Cabiddu M., Coinu A., Borgonovo K., Ghilardi M., Lonati V., Corti D., Barni S. Tumour Budding and Survival in Stage II Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled Analysis // *J. Gastrointest. Cancer.* – 2015. – Vol. 46 (3). – P. 212-218. <https://doi.org/10.1007/s12029-015-9716-1>
6. van Wyk H.C., Roseweir A., Alexander P., Park J.H., Horgan P.G., McMillan D.C., Edwards J. The relationship between tumor budding, the tumor microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 26(13). – P. 4397-4404. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07931-6>
7. Ray K.M., Kerlikowske K., Lobach I.V., Hofmann M.B., Greenwood H.I., Arasu V.A., Hylton N.M., Joe B.N. Effect of background parenchymal enhancement on breast MR imaging interpretive performance in community-based practices // *Radiology.* – 2018. – Vol. 286. – P. 822-829. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170811>
8. Patil N.S., Nabet B.Y., Müller S., Koeppen H., Zou W., Giltneane J., Au-Yeung A., Srivats S., Cheng J.H., Takahashi C., de Almeida P.E., Chitre A.S., Grogan J.L., Rangell L., Jayakar S., Peterson M., Hsia A.W., O'Gorman W.E., Ballinger M., Banchereau R., Shames D.S. Intratumoral plasma cells predict outcomes to pd-L1 blockade in non-small cell lung cancer // *Cancer Cell.* – 2022. – Vol. 40(3). – P. 289-300.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.002>
9. Fridman W.H., Miller I., Sautès-Fridman C., Byrne A.T. Therapeutic targeting of the colorectal tumor stroma // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 158(2). – P. 303-21. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.045>
10. Menon H., Ramapriyan R., Cushman T.R., Verma V., Kim H.H., Schoenhals J.E., Atalar C., Sele U., Chun S.G., Chang J.Y., Barsoumian H.B., Nguyen Q.N., Altan M., Cortez M.A., Hahn S.M., Welsh J.W. Role of radiation therapy in modulation of the tumor stroma and microenvironment // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art. no. 193. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00193>
11. Wu J., Liang C., Chen M., Su W. Association between tumor-stroma ratio and prognosis in solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – P. 68954-68965. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12135>
12. Huijbers A., Tollenaar R.A., Zeestraten E.C., Dutton S., McConkey C.C., Domingo E., Smit V.T.H.B.M., Midgley R., Warren B.F., Johnstone E.C., Kerr D.J., Mesker W.E. The proportion of tumor-stroma as a strong prognosticator for stage II and III colon cancer patients: validation in the VICTOR trial // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 179-185. <https://doi.org/10.1093/annonc/nds246>
13. Ribeiro Franco P.I., Rodrigues A.P., de Menezes L.B., Pacheco Miguel M. Tumor microenvironment components: Allies of cancer progression // *Pathol. Res. Pract.* – 2020. – Vol. 216. – P. 152729. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152729>
14. van Pelt G.W., Sandberg T.P., Morreau H., Gelderblom H., van Krieken J.H.J.M., Tollenaar R.A.E.M., Mesker W.E. The tumor-stroma ratio in colon cancer; the biological role and its prognostic impact // *Histopathology.* – 2018. – Vol. 73. – P. 197-206. <https://doi.org/10.1111/his.13489>
15. Isella C., Terrasi A., Bellomo S.E., Petti C., Galatola G., Muratore A., Mellano A., Senetta R., Cassenti A., Sonetto C., Inghirami G., Trusolino L., Fekete Z., De Ridder M., Cassoni P., Storme G., Bertotti A., Medico E. Stromal contribution to the colorectal cancer transcriptome // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47. – P. 312-319. <https://doi.org/10.1038/ng.3224>

АНДАТПА

КОЛОРЕКТАЛЫҚ РАКТЫҢ ІСІКТЕРІНДЕГІ ПАРЕНХИМАТАЛЫҚ-СТРОМАЛДЫҚ ҚАТЫНАСЫ МЕТАСТАЗДАРДЫҢ КӨРСЕТКІШІ РЕТІНДЕ

Н.М. Иманбаев¹, Е.М. Изтлеуов¹, А.К. Койшыбаев¹, Е.Ж. Бекмұхамбетов², О.Н. Уразаев¹, Э.А. Кыдырбаева¹

¹«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті» КЕАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы;

²«Ұлттық Денсаулық Сақтау Палатасы» ҚР, Астана, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Колоректалды қатерлі ісік әлемдегі ең көп таралған бес ісіктің бірі болып табылады және ауру, мүгедектік және өлім тенденцияларымен сипатталады. ККІ елеулі қайталану жылдамдығымен және ерте метастазбен сипатталады. Әлемдік әдебиеттердегі көптеген мета-талдаулар аурудың ықтимал нәтижесін анықтайтын факторларды табуға бағытталған.

Зерттеудің мақсаты – колоректалды қатерлі ісіктің өршуіндегі паренхималды-стромалды қатынастың рөлін бағалау.

Әдістері: 40 есе үлкейту кезінде микрокошіру кезінде паренхиманың (Sp) және строманың (Sm) ауданы ісіктердің үстіңгі өсу және терең инвазия аймақтарында өлшенді. Паренхималық-стромалды қатынас $PSS = Sp/Sm$ формуласы арқылы есептелді және ісік метастазымен корреляция анықталды.

Нәтижелері: Ісік инвазиясының тереңдігінің жоғарылауымен бауырға метастаздың жиілігінің жоғарылауы байқалады. Шырышты-су асты қабатына (T1) және булшықет қабатына (T2) инвазия үшін метастаздың жылдамдығы сәйкесінше 4% құрады. Субсерозды мембрананың (T3) қатысуы кезінде көрсеткіш 80%-ға дейін өсті. Аймақтық лимфа түйіндеріндегі метастаздар аурудың нәтижесін 3 есе нашарлатты. Терең инвазия аймағында жергілікті кең таралған және жергілікті аймақтық болғандықтан, паренхималық компонент стромадан басым болады. PSS 2,5:1,0 және 1,6:1,0. Ісіктердің терең инвазиясы аймағындағы CRC диссеминацияланған өсуімен PSS стромалды компоненттің 57%-ға дейін басым болуымен 1,0:1,4 құрайды.

Қорытынды: ісіктің жергілікті және жергілікті-аймақтық түрлерімен салыстырғанда колоректалды обырдың диссеминацияланған түрлерінде үстіңгі өсу аймақтарында PSS төмендеуі байқалады. Терең инвазия аймағында стромалды компоненттің басым болуы жоғары қолайсыз нәтижеге тікелей пропорционалды.

Түйінді сөздер: колоректалды қатерлі ісік, ісік микроортасы, паренхималды-стромалды қатынас.

ABSTRACT

PARENCHYMATOUS-STROMAL RATIO IN COLORECTAL CANCER TUMORS AS AN INDICATOR OF METASTASIS

N.M. Imanbaev¹, E.M. Iztleuov¹, A.K. Koishybaev¹, E.J. Bekmukhambetov², O.N. Urazaev¹, E.A. Kydyrbaeva¹

¹«Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University» NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan;

²«National Chamber of Health» OIPILE, Astana, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Colorectal cancer (CRC) is one of the five most common cancers worldwide and is characterized by trends in incidence, disability, and mortality. A significant recurrence rate and early metastasis characterize CRC. Many meta-analyses in the world literature are aimed at finding factors that determine the probable outcome of the disease.

The study aimed to evaluate the role of the parenchymal-stromal ratio in the progression of colorectal cancer.

Methods: When microcopying at 40x magnification, the parenchyma (Sp) and stroma (Sm) area were measured in the areas of superficial tumor growth and deep invasion. The parenchymal-stromal ratio (PSR) was calculated using the formula $PSS = Sp/Sm$, and the correlation with tumor metastasis was determined.

Results: With an increase in the depth of tumor invasion, the frequency of metastasis to the liver also increased. The metastasis rate for invasion into the muco-submucosal layer (T1) and the muscular layer (T2) was 4%, respectively. The rate increased to 80% with the involvement of the subserous membrane (T3). Metastases in regional lymph nodes worsened the outcome of the disease threefold. With locally widespread and locally regional in the zone of deep invasion, the parenchymal component predominates over the stroma. PSS is 2.5:1.0 and 1.6:1.0. With CRC disseminated growth in the zone of deep tumor invasion, PSS was 1.0:1.4 with a predominance of the stromal component up to 57%.

Conclusion: There is a decrease in PSS in superficial growth zones in disseminated forms of colorectal cancer compared with local and local-regional types of cancer. The predominance of the stromal component in the zone of deep invasion is directly proportional to the high adverse outcome.

Keywords: colorectal cancer (CRC), tumor microenvironment, parenchymal-stromal ratio (PSR).

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Изтлеуов Е.М.; научный дизайн – Бекмухамбетов Е.Ж.; исполнение заявленного научного исследования – Иманбаев Н.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Иманбаев Н.М., Койшыбаев А.К., Кыдырбаева Э.А.; создание научной статьи – Иманбаев Н.М., Уразаев О.Н.

Сведения об авторах:

Иманбаев Н.М. (корреспондирующий автор) – докторант 2-го года НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77019450703, e-mail: nauryzbai92@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8339-9373;

Изтлеуов Е.М. – к.м.н., руководитель МЦ НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77756988866, e-mail: ermar80@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5303-8593;

Койшыбаев А.К. – к.м.н., асс. проф., зав. каф. онкологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77053800481, e-mail: arip_koish@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6164-8009;

Бекмухамбетов Е.Ж. – д.м.н., профессор, ОИПиЮЛ «Национальная палата здравоохранения», Астана, Республика Казахстан, тел. +77019258888, e-mail: office@npzdrav.kz, ORCID ID: 0000-0003-4148-4075;

Уразаев О.Н. – PhD, зав. отделением онкохирургии МЦ НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77757290400, e-mail: u_olzhas@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4426-342X;

Кыдырбаева Э.А. – докторант НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77756988899, e-mail: elay_vip_k@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-4160-1893.

Адрес для корреспонденции: Иманбаев Н.М., НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова, улица Маресьева 68, Актобе 030000, Республика Казахстан.

RISK FACTORS AND EARLY SIGNS OF CRITICAL CONDITIONS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT

Ye.B. KURAKBAYEV^{1,2}, B.S. TURDALIYEVA¹, L.N. MANZHUOVA², V.V. SCHUKIN³

¹«Kazakhstan Medical University «Kazakhstan School of Public Health»» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» FSBI, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer among children, accounting for nearly a quarter of all childhood cancers.

The study aimed to determine the risk factors and signs of critical conditions in children with acute lymphoblastic leukemia admitted to an intensive care unit (ICU).

Methods: The approach used was a systematic review. Data was collected from sources published in 2019-2023. Four cohort studies, four retrospective analyses, two literature reviews, one case-control study, and one case study were included in this systematic review.

Results: The prognosis in pediatric ALL depends on the initial number of blast cells in the peripheral blood. Patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP ALL) and low blast cell numbers survived better than patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) and low cell count. IL1B and NLRP1 genetic polymorphisms enhanced ALL risk and reduced infectious comorbidity. However, these gene polymorphisms must be confirmed in juvenile leukemia. KRAS, FLT3, NRAS, PTPN11, KMT2D, PTEN, and NOTCH1 gene mutations affected pediatric ALL patient features and treatment results. These mutations demonstrate the relevance of genetic profiling in risk classification and tailored management. Gene variations and availability of effective medication contributed. Pediatric BCP-ALL patients with the PAX5P80R mutation had worse 5-year overall survival, higher white blood cell counts, male preponderance, and more genetic abnormalities. Pediatric BCP-ALL focused on genetic analysis and risk stratification. Children of African American and European American ancestry showed varied incidence, recurrence, and outcome rates for ALL. African American children exhibited lower incidence but greater recurrence rates and poorer prognosis than European American children.

Conclusion: Risk factors for these patients' admission to ICU include comorbidities, infectious diseases, hypoxia, and hemodynamic instability, as well as age and baseline white blood cell count at diagnosis.

Keywords: Clinical deterioration, signs of critical conditions, intensive care unit (ICU), acute lymphoblastic leukemia (ALL), children.

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer among children, accounting for nearly a quarter of all childhood cancers [1].

More than 6,600 new cases were diagnosed in the United States in 2022, and nearly 1,600 people died from ALL. Children make up about 60% of all cases, with the highest incidence rate occurring between the ages of two and five. A second peak in incidence comes beyond the age of fifty. Most childhood cancers and 75% of leukemia diagnoses in children below 15 years are ALLs. It ranks behind only accidents as the second-leading cause of death for children under 15 years. After reaching its mid-20s low, the risk progressively starts to grow again. This process continues until age 50. About 20% of adult acute leukemias are caused by ALL. For both sexes, the lifetime risk of ALL is around 0.1% (1 in 1000 Americans). Even though the overall survival rate for children with ALL has significantly increased over the last several decades, some kids still need to be brought to the critical care unit because of a decline in their clinical condition. This is the case even though the overall survival rate for children has significantly improved. Identifying signs or early warning indicators of severe conditions in children with ALL

admitted to an intensive care unit (ICU) is vital for improving outcomes and reducing morbidity and mortality rates. It has been shown that the following criteria are both clinically and physiologically important predictors of prognosis in pediatric ALL: age, initial white blood cell count, leukemic blast genetics and immunophenotype, and treatment response.

It is significant to emphasize that over 80% of children with cancer live in LMICs, where treatment results are not optimum. This is mostly brought on by factors that lead to higher treatment-related mortality rates, such as delayed presentation, malnutrition, and a lack of supporting and critical care facilities. A high desertion rate further decreases the survival rates in LMICs. Anemia, thrombocytopenia, and neutropenia are common signs of bone marrow loss in children with ALL, along with visceromegaly and lymphadenopathy [2]. For severely sick patients, the ICU offers extensive monitoring and treatment. Children with ALL admitted to ICU often have a variety of clinical symptoms, such as organ failure, sepsis, respiratory distress, and fever. The underlying causes of clinical deterioration in these cases can vary widely, such as infectious complications, chemotherapy-related toxicities, or organ involvement by leukemia itself [2].

The diagnosis, therapy, and supplementary care of patients with malignancies of the blood have made significant strides over the last several decades, increasing survival rates. However, it is not yet known what the outcome will be for hematologic cancer patients who need admission to the critical care unit. According to recent statistics, these patients' in-hospital death rates vary from 46% to 90%. This is significantly higher than the mortality rates in general medical patients admitted to the ICU over the same period. Through a multivariable analysis, six factors are significant predictors of ICU admission. These factors relate to the patient's health, such as acute leukemia and curative intent chemotherapy, to the patient's laboratory results, such as a platelet count below 50 109/L, albumin levels below normal, and elevated LDH at the time of admission, and to the patient's doctor, such as discussions about advanced directives. These indicators are paramount and may aid healthcare personnel in starting timely and thorough dialogues with patients about treatment objectives, enabling proactive choices before the patient's health deteriorates. It is essential to remember that most patients diagnosed with hematologic cancers will need admission to ICU at some point during treatment. This highlights the significance of using the found predictors to enable efficient discussion with patients about their treatment choices [3].

Detecting early signs of impending clinical deterioration is crucial for timely intervention and improving out-

comes in this vulnerable population. Identifying predictors or early harbingers of critical conditions in children with ALL admitted to the ICU is paramount. It allows healthcare providers to recognize subtle changes and initiate appropriate management strategies promptly. However, recognizing these predictors can be challenging, especially in the pediatric population, where symptoms can be nonspecific, rapidly evolving, and influenced by the child's age and developmental stage.

The study aimed to determine the signs in children hospitalized in the critical care unit with acute lymphoblastic leukemia.

Materials and Methods: For this systematic review of early signs of critical conditions in children with ALL admitted to ICU, the data was collected from sources published in 2019-2023. To conduct a PubMed search for early signs of critical conditions in children with ALL admitted to ICU, we use the keywords ("prognosis" AND "pediatric ALL"). Four years: There are 115 articles identified within a specific four-year timeframe. It implies that the search was conducted with a focus on a particular period or interval. Free full: Out of the total results, 66 articles are marked as "free full." This indicates that these articles can be accessed without payment or subscription restrictions. Selected: The dataset includes 17 articles marked as "selected." These articles were reviewed or curated to identify the most relevant and high-quality data. 12 of 295 articles were considered relevant (Fig. 1).

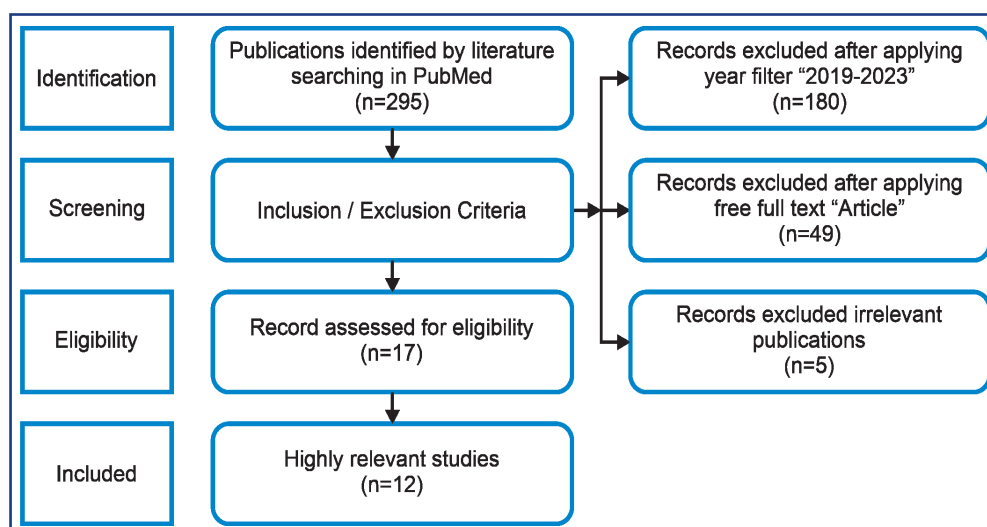


Figure 1 – A Four-Phase Literature Review Flow Diagram

The inclusion and exclusion criteria were:

1. Time Frame: The search was limited to a specific four-year period, possibly to focus on recent developments or to align with a particular study timeline.

2. Availability: "Free full" articles were preferred to open-access materials freely accessible without paywalls or subscription requirements to ensure broader access to the selected articles.

3. Manual Selection: 17 articles were manually selected for a more targeted review. Then, they were scrutinized to identify those of higher quality and relevance.

4. Relevance: Finally, 12 articles were considered relevant, meaning they were especially important or coincident with the research objectives.

Results: According to Table 1, a retrospective cohort study by Dai Q. et al. involved 367 patients with ALL aged 0 to 14 years [4]. F.S. Alves et al. conducted a case-control study involving 158 patients with ALL and 192 healthy individuals aged 2 to 15 years [5]. D. Shen et al. conducted a single-center cohort study with 219 patients diagnosed with pediatric ALL, ranging in age from 0.05 to 16.25 years, with a median age of 3.75 years [6]. W. Burke et al. performed a literature-based evaluation without specifying a sample size, focusing on individuals up to 15 years [7]. M. Jung et al. conducted a retrospective analysis involving 1237 patients with B-cell precursor ALL (BCP-ALL) over ten years [8]. J. Chu et al. conducted a retrospective analysis involving a large

sample of 5,161 children diagnosed with ALL, covering the age range of up to 18 years [9]. A.L. Brown et al. designed a prospective cohort study involving 208 pediatric patients with ALL, aged between 2 and 18 years [10]. F. Liu et al. conducted a retrospective analysis involving 178 patients with ALL, ranging in age from 1 to 13 years [11]. L. Küpfer et al. performed a retrospective analysis involving 110 unselected pediatric patients without specifying the age range [12]. J.T. Nearing et al.

conducted a combined 16S rRNA gene and metagenomic shotgun sequencing study in an independent pediatric ALL cohort without providing a specific sample size [13]. A. Kashef et al. conducted a case study involving 241 observations of patients with ALL, ranging in age from 0 to 17 years [14]. Q. Zou et al. performed a literature review and analysis of existing studies, collecting 44 samples from individuals between 0.75 and 11.12 years of age [15].

Table 1 – Overview of study characteristics

Sr. No	Study	Study Design	Sample Size	Age Range
1	Dai Q. et al. [4]	Retrospective Cohort Study	367 patients with ALL	0 to 14 years
2	Alves F.S. et al. [5]	Case-Control Study	192 healthy and 158 ALL patients	2 to 15 years old
3	Shen D. et al. [6]	Single-Center Cohort Study	219 patients with pediatric ALL	0.05-16.25, median: 3.75 years
4	Burke W. et al. [7]	Literature-based evaluation	Not applicable	Up to 15
5	Jung M. et al. [8]	Retrospective analysis	1237 patients with BCP-ALL	Ten years
6	Chu J. et al. [9]	Retrospective analysis	5,161 children with ALL	Up to 18
7	Brown A.L. et al. [10]	Prospective cohort design	208 pediatric patients with ALL	2-18 years.
8	Liu F. et al. [11]	Retrospective analysis	178 patients	1-13 years
9	Küpfer L. et al. [12]	Retrospective analysis	110 unselected pediatric patients	Not specified.
10	Nearing J.T. et al. [13]	Cohort Study	An independent pediatric ALL cohort	Not specified
11	Kashef A. et al. [14]	Case study	241 observations	0 to 17 years
12	Zou Q. et al. [15]	Literature review	44 samples were collected	0.75-11.12 years of age

Early Signs of ALL

Table 2 of the systematic review examined a range of sign variables concerning pediatric ALL. Q. Dai et al. focused on the initial peripheral blood blast cell count at diagnosis [4]. F.S. Alves et al. investigated genetic polymorphisms, including IL1B and IL18, NLRP1, NLRP3, and P2RX7, genotyped using PCR-RFLP and qPCR [5]. D. Shen et al. utilized targeted sequencing through Next-generation sequencing (NGS) to identify gene mutations [6]. W. Burke et al. explored signs such as ALL incidence, relapse rates, prognostic indicators, environmental risk exposures, gene variants associated with treatment response, and access to treatment [7]. M. Jung et al. examined signs, including PAX5P80R status, white blood cell counts, sex, and copy number variations (CNVs) of IKZF1, PAX5, ETV6, RB1, BTG1, EBF1, CDKN2A, CDKN2B, and ERG [8]. J. Chu et al. assessed the response to dexamethasone, categorizing patients into dexamethasone good response (DGR) and dexamethasone poor response (DPR) groups based on peripheral lymphoblast count [9]. A.L. Brown et al. investigat-

ed patient-reported symptoms such as fatigue, pain, sleep disruptions, and nausea using surveys completed by patients or caregivers [10]. F. Liu et al. analyzed predictors, including the ETV6-RUNX1 fusion gene, CNS state at diagnosis, prednisolone response, risk level, gene positivity after induction chemotherapy, minimal residual disease (MRD) positivity, and gene positivity at the 12th week [11]. L. Küpfer et al. examined the impact of treatment with a reduced intensity ALL-Moscow Berlin (MB)-91 protocol [12]. J.T. Nearing et al. focused on the gut microbiome composition and its association with infectious complications during the initial six months of therapy [13]. A. Kashef et al. conducted an extensive analysis involving 31 attributes as potential signs in pediatric ALL [14]. Q. Zou et al. investigated genetic mutations (NOTCH1/FBXW7, PTEN, RAS, and KMT2D) and abnormal activation of the JAK-STAT signaling pathway as potential signs in ALL [15]. These studies contribute to understanding the diverse factors that may influence the development, prognosis, and treatment response of pediatric ALL.

Table 2 – Study Early Signs of ALL

Sr. No	Study	Sign Variables
1	Dai Q. et al. [4]	Initial peripheral blood blast cell count at diagnosis
2	Alves F.S. et al. [5]	IL1B and IL18 genetic polymorphisms (genotyped by PCR-RFLP), NLRP1, NLRP3, and P2RX7 genetic polymorphisms (genotyped using qPCR)
3	Shen D. et al. [6]	Gene mutations identified through targeted sequencing based on Next-generation sequencing (NGS)
4	Burke W. et al. [7]	ALL incidence, relapse rates, prognostic indicators, environmental risk exposures, gene variants associated with treatment response, access to treatment
5	Jung M. et al. [8]	PAX5P80R status, white blood cell counts, sex, copy number variations (CNVs) of IKZF1, PAX5, ETV6, RB1, BTG1, EBF1, CDKN2A, CDKN2B, and ERG
6	Chu J. et al. [9]	Response to dexamethasone (classified as dexamethasone good response [DGR] and dexamethasone poor response [DPR] groups based on peripheral lymphoblast count)
7	Brown A.L. et al. [10]	The signs variables were patient-reported symptoms, including fatigue, pain, sleep disruptions, and nausea. The patients or their primary caregivers completed symptom surveys at specific time points during the treatment
8	Liu F. et al. [11]	ETV6-RUNX1 fusion gene, Central nervous system (CNS) state at diagnosis, Prednisone response, Risk level, Gene positivity after induction chemotherapy, Minimal residual disease (MRD) positivity, Gene positivity at the 12 th week

Table 2 (continued)

9	Küpfer L. et al. [12]	Treatment with a reduced intensity ALL-Moscow Berlin (MB)-91 protocol
10	Nearing J.T. et al. [13]	Gut microbiome composition, infectious complications during the first six months of therapy
11	Kashef A. et al. [14]	31 attributes
12	Zou Q. et al. [15]	Genetic mutations (NOTCH1/FBXW7, PTEN, RAS, and KMT2D), abnormal activation of signaling pathways (JAK-STAT pathway)

Table 3 summarizes important findings regarding pediatric ALL. Q. Dai et al. found that the initial peripheral blood blast cell count influenced the clinical prognosis of pediatric ALL. Specifically, patients with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP ALL) and low blast cell counts had better survival rates, while those with T-ALL and low counts had worse survival rates than intermediate and high counts [4]. F.S. Alves et al. focused on inflammasome gene polymorphisms and their association with ALL risk and infectious comorbidities. They discovered that certain genetic variants, such as IL1B and NLRP1, were linked to an increased risk of ALL and decreased susceptibility to infectious comorbidities. However, larger-scale investigations are required to validate the significance of these gene polymorphisms in juvenile leukemia [5]. D. Shen et al. identified 381 mutations in 66 different genes in pediatric ALL patients. They found that specific mutations, including KRAS, FLT3, NRAS, PTPN11, KMT2D, PTEN, and NOTCH1, were associated with particular patient characteristics and treatment outcomes. This highlights the importance of genetic mutations in risk stratification and personalized management of ALL [6]. W. Burke et al. investigated the disparities in ALL incidence, relapse rates, and prognostic markers between African American (AA) and European American (EA) children. They discovered that AA children had lower incidence but higher relapse rates and worse prognostic markers than EA children. Environmental risk factors had a limited impact, while gene variations and differential access to effective therapy contributed to these disparities. Precision medicine was suggested as a potential solution to address these gaps [7]. M. Jung et al. examined the presence of the PAX5P80R mutation in pediatric BCP-ALL patients and its impact on clinical outcomes. They found that patients with this mutation had worse 5-year overall survival, higher white blood cell counts, male predominance, and additional genetic abnormalities. This highlights the importance of genetic profiling and risk stratification in pediatric BCP-ALL [8]. J. Chu et al. focused on the response to dexamethasone as a prognostic factor in pediatric ALL. Based on the peripheral lymphoblast count, they divided the patients into groups for dexamethasone's excellent reac-

tion and dexamethasone's poor response. DPR patients had higher relapse rates and lower 6-year event-free survival and overall survival rates, emphasizing the importance of early therapeutic response assessment and tailored management [9]. A.L. Brown et al. investigated the association between patient-reported symptoms and the incidence of relapse in pediatric ALL. They discovered that certain symptoms at various stages of treatment – such as weariness, discomfort, disturbed sleep, and nausea, were connected to an elevated chance of recurrence. Symptom clusters and higher symptom load were also associated with recurrence [10]. F. Liu et al. evaluated the prognostic factors and treatment outcomes in pediatric ALL. They reported favorable outcomes in ETV6-RUNX1-positive patients but highlighted the need to carefully consider CNS involvement and minimal residual disease levels for appropriate treatment decisions [11]. L. Küpfer et al. studied the outcomes of reduced-intensity ALL-MB-91 treatment in pediatric ALL patients. They found a 3-year event-free survival rate of 34.9% and suggested that tailored treatment intensity and improved platelet infusion might enhance outcomes [12]. J.T. Nearing et al. explored the relationship between gut microbiota composition and infectious complications in pediatric ALL patients during treatment. They discovered that specific gut microbiome characteristics were associated with increased vulnerability to viral problems, highlighting the potential role of the microbiome in patient outcomes [13]. A. Kashef et al. examined the necessity of cranial radiotherapy (CRT) in pediatric ALL patients and developed a classifier to predict the need for CRT based on disease recurrence. They found that CRT was cost-effective and beneficial for patients with a higher risk of recurrence [14]. Q. Zou et al. reviewed prognostic factors, genetic and molecular characteristics, and optimal treatment modalities in adult T-LBL. They emphasized the importance of genetic mutations, such as NOTCH1/FBXW7, PTEN, RAS, and KMT2D, and abnormal signaling pathways, particularly the JAK-STAT pathway. The study recommended specific treatment approaches while considering the benefits and risks of radiotherapy and highlighted the significance of prognostic models in guiding therapy selection [15].

Table 3 – Main results of the studies included in the analysis

Sr. No	Study	Outcome Measure	Results	Findings
1	Dai Q. et al. [4]	The clinical prognosis of pediatric ALL	BCP ALL was 91.6%, T-ALL 8.4%. BCP ALL and T-ALL patients' prognoses depended on their initial peripheral blood blast cell count	BCP ALL patients with low blast cell counts ($<1 \times 10^9/L$) showed better survival rates than those with large counts ($>30 \times 10^9/L$). T-ALL patients with low counts had worse survival rates than intermediate counts ($1-29.9 \times 10^9/L$) and high counts

Table 3 (continued)

2	Alves F.S. et al. [5]	Inflammasome gene polymorphisms and ALL and infectious comorbidities	IL1B C/T rs19644 genotype increases ALL risk by 2.48-fold, whereas NLRP1 A/T rs12150220 genotype decreases infectious comorbidities by 0.37-fold. NLRP3 and P2RX7 polymorphisms did not affect risk	Larger-scale investigations are needed to validate the relevance of inflammasome gene polymorphisms in juvenile leukemia.
3	Shen D. et al. [6]	Patient characteristics, cytogenetics, genetic subtypes, risk stratification, and treatment results are correlated with gene mutation	381 gene mutations were identified in 66 different genes in 152/219 patients	KRAS, FLT3, NRAS, PTPN11, KMT2D, PTEN, and NOTCH1 mutations were related to particular patient features ($P<0.050$). PIK3R1 mutation was more common in babies ($P=0.021$). ETV6 and PHF6 mutations lowered steroid sensitivity ($P=0.033$ and 0.048 , respectively)
4	Burke W. et al. [7]	ALL disparities between African American (AA) and European American (EA) children	AA children had a lower ALL incidence but greater recurrence rates and worse prognostic markers than EA children. Due to limited evidence, environmental risk factors for ALL had little effect, although treatment response gene variations increase AA children's recurrence rates. Risk-directed treatment, case management, and no out-of-pocket payments may reduce ALL recurrence rates	AA children had lower incidence, greater relapse rates, and worse prognoses than EA children. Due to insufficient data, environmental risk exposures on ALL are unknown, whereas gene variations and differential access to effective therapy contribute to the reported discrepancies. Precision medicine may address these gaps by personalizing treatment techniques for varied patient groups
5	Jung M. et al. [8]	5-year overall survival	PAX5P80R was detected in 2% of BCP-ALL patients, with greater white blood cell counts and male sex. Most PAX5P80R-positive individuals were ≥ 10 years old and had PAX5, IKZF1, CDKN2A, and CDKN2B deletions, leading to lower 5-year overall survival than in PAX5P80R-wildtype BCP-ALL	Pediatric BCP-ALL patients treated with the AIEOP-BFM ALL 2000 regimen who had PAX5P80R had worse clinical results, including poorer 5-year overall survival. PAX5P80R's association with other genetic abnormalities and intermediate-risk pediatric BCP-ALL risk classification requires more study
6	Chu J. et al. [9]	The prognosis (recurrence rate, 6-year event-free survival, and overall survival rates)	Compared to DGR, DPR had greater age, white blood cell counts, BCR/ABL1 and TCF3/PBX1 fusion genes frequency, and central nervous system recurrence ($P<0.001$). The DGR group had reduced recurrence rates (18.6% vs. 11%) and greater 6-year event-free survival (73% vs. 83%) and overall survival (86% vs. 92%). Only the intermediate-risk group differed ($P<0.001$)	Dexamethasone caused an early therapeutic response. Dexamethasone response and low residual disease were prognostic in the intermediate-risk group, possibly directing early management to minimize recurrence
7	Brown A.L. et al. [10]	The main outcome measure was the incidence of relapse in pediatric ALL patients	A total of 208 patients were followed up for a mean period of 2.6 years. A relapse occurred in 22 patients	The research found substantial connections between recurrence and certain symptoms at different treatment phases. Fatigue at the onset of delayed intensification (DI) and maintenance cycle 1 (MC1), pain at DI, nausea after induction, and sleep problems at the end of induction, DI, and MC1 all increased relapse risk. Symptom clusters with greater average DI symptom load were also related to recurrence
8	Liu F. et al. [11]	The induced remission rate, cumulative relapse incidence, 5-year and 10-year OS/EFS rates, and related prognostic variables affect medical research results	The median white blood cell count at diagnosis was $9.46 \times 10^9/L$, and the median age was 4 years. The initial induction treatment achieved a 97.8% remission rate, while 15.9% of patients relapsed, predominantly as isolated bone marrow relapse (83.3%) and late relapses (79.2%). The median relapse to first full remission was 35.5 months. ETV6-RUNX1-positive children had 5-year and predicted 10-year overall survival rates of 89.4% and 88.6% and event-free survival rates of 82.1% and 77.3%	ETV6-RUNX1-positive ALL has a good prognosis, although individuals with CNS2 at diagnosis or high MRD levels at 12 weeks should have stem cell transplantation

Table 3 (continued)

9	Küpfer L. et al. [12]	Event-free survival (EFS) and overall survival (OS)	No patients stopped therapy, and 57% were high-risk. 65.5% obtained full remission on day 36. The 3-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rate was 34.9%, with infections (53.3%) and bleeding (20%) causing the most fatalities. Standard-risk (SR) individuals had 50.5% 3-year EFS	The lower intensity ALL-MB-91 treatment in a charity-funded public hospital in Cambodia had a 3-year event-free survival rate of 34.9% for pediatric ALL patients. Infections and bleeding killed most. The research also implies that leukemia treatment may be justified with selective lowering of treatment intensity and enhanced platelet infusion
10	Nearing J.T. et al. [13]	Gut microbiota composition and pediatric ALL infectious complications	Infectious problems within six months of medication were associated with unique gut microbiota alpha diversity, beta diversity, species abundance, and functional pathways. These results show that the gut microbiome's makeup and activity determine patients' vulnerability to viral problems during treatment	This research examines the gut microbiota and infectious problems in pediatric ALL patients following therapy. The findings emphasize taxonomic and functional microbiome differences. Machine learning models employing patient information and bacterial species had an 84.09% classification accuracy. Bacterial species were the most relevant characteristics. This connection and its implications for future research and therapeutic practice need more study
11	Kashef A. et al. [14]	The necessity of Cranial Radiotherapy (CRT) treatment in pediatric ALL patients	The stacked ensemble classifier used in the study demonstrated highly reasonable performance with an Area Under the Curve (AUC) of 87.52%	In pediatric ALL patients, disease recurrence is the main predictor of CRT therapy, which is cost-effective and beneficial
12	Zou Q. et al. [15]	Prognostic factors, genetic and molecular characteristics, optimal treatment modalities	Genetic mutations (NOTCH1/FBXW7, PTEN, RAS, KMT2D) and aberrant JAK-STAT signaling were studied in adult T-LBL. Leukemia treatment, CNS prophylaxis, and cranial radiation-free procedures were used. 5-miRNA, 11-gene, and 4-CpG classifiers predicted outcomes	The review study covered adult T-LBL's genetic and molecular features, recommended treatment options, and emphasized the significance of genetic mutations and abnormal signaling pathways. It also highlighted the importance of prognostic models and recommended specific therapies while considering the benefits and risks of radiotherapy

Discussion: This systematic review on Early Signs and risk factors of Critical Conditions in Children with ALL Admitted to ICU includes 4 cohort studies, 4 retrospective analyses, 2 literature reviews, 1 case-control study, and 1 case study.

Different research discovered that several clinical and laboratory prognostic markers utilized for B-pre-cursor ALL were much less predictive in T-ALL; other criteria, such as the time to relapse and the relapse location, were significant prognostic factors for survival [16]. A separate study has also shown that ALL children below 15 years have a very good prognosis, with cure rates exceeding 85%. However, the prognosis for ALL grows less promising as people age. In the past, only 30% to 40% of individuals over 40 years were cured. Relapsed ALL continues to cause cancer-related deaths in people of all ages [17].

The systematic review of the original question focuses on various sign variables; the search results cover a broader range of topics related to ALL. Regular laboratory tests for pediatric ALL include lumbar puncture, bone marrow aspiration and biopsy, complete blood count, and peripheral blood smear [18]. Overall, the search results provide a more comprehensive understanding of the diagnosis, treatment, and prognosis of pediatric ALL, including the use of risk-adapted treatment protocols and the importance of genetic and molecular factors in determining prognosis. This systematic review

focuses on signs of critical conditions in pediatric ALL, including initial peripheral blood blast cell count, genetic polymorphisms, gene mutations, prognostic indicators, treatment response, and access to treatment. Other literature from 2019 to 2023 provides additional insights into prognostic factors, treatment outcomes, genetic and molecular characteristics, and disparities in ALL. Pharmacological heterogeneity of ALL exists, and drug response varies across molecular subtypes [19]. Patient-reported symptoms such as fatigue, pain, sleep disruptions, and nausea are associated with the incidence of relapse in pediatric ALL. The gut microbiome composition is associated with infectious complications during ALL treatments. Genetic mutations and abnormal activation of signaling pathways play a role in ALL prognosis and treatment responses.

According to a study of pediatric patients, the typical risk factors for ICU admission are the following:

- Infectious and respiratory diseases, comorbidities, acute respiratory distress syndrome [20, 21];
- Hyperleukocytosis, neural leukosis, infections, hemorrhagic syndrome [22];
- Severe course of the underlying disease, hypoxia, inability to eat and drink [23];
- Age, neurologic impairment, chronic disease, and immunodeficiency [24].

These risk factors highlight the importance of monitoring and managing comorbidities, infectious diseases-

es, and respiratory and cardiovascular function in pediatric patients to prevent ICU admission.

The available information describes the primary reasons for patients with ALL admission to ICU. However, comparing these results with other research studies is crucial for a more comprehensive knowledge of the reasons for ICU admissions. The most frequent causes of ICU admission in the United States, according to research published in the BMC Emergency Medicine journal, were chest discomfort, heart failure, and pneumonia [25]. According to the Ottawa Hospital data, cancer patients sometimes require ICU admission for bleeding or infection, usually after chemotherapy or bone marrow transplantation. Overall, the reasons for ICU admission can vary depending on age, sex, type of hospital, and geographic location. However, respiratory issues, cardiac problems, renal issues, and sepsis are common reasons for ICU admission in various studies. Unified approaches to early precursors of critical conditions in children with ALL are required to prevent critical conditions and reduce adverse outcomes of the disease [26].

Conclusion: Based on the data presented, several conclusions can be drawn regarding prognostic factors, signs, and underlying reasons for admission to the ICU of pediatric patients with ALL and hematologic malignancies: age, initial white blood cell count at diagnosis, ALL subtypes, and initial response to treatment are important prognostic factors. However, genetic abnormalities and recurrence are also important for prognosis. Comorbid conditions, infectious diseases, hypoxia, organ dysfunction, etc. are common risk factors for ICU hospitalization. Larger studies show that sepsis, respiratory, cardiac, neurological, and renal diseases are frequent causes of ICU hospitalization. Hematologic malignancies require further examination of prognostic variables and prognosis of ICU admission. This will help to improve the understanding and management of these diseases. Pediatric patients with ALL, especially those at increased risk of ICU admission, require close monitoring and follow-up to address potential complications in due time and reduce the need for intensive care. Healthcare providers should allocate appropriate resources, including trained staff, equipment, and infrastructure, to effectively manage pediatric patients with ALL. This will optimize patient outcomes and reduce the burden on intensive care units.

References:

1. Children's Hospital of Philadelphia. Acute lymphoblastic leukemia (ALL). 01.07.2023
2. Ahmad I., Ghafoor T., Ullah A., Naz S., Tahir M., Ahmed S., Arshad A., Ali A., Khattack T.A., Batool F. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Prognostic Factors: 10 Years Experience From a Low- and Middle-Income Country // JCO Glob Oncol. – 2023. – Vol. 9. – Art. no. 220288. <https://doi.org/10.1200/GO.22.00288>
3. Vijenthira A., Chiu N., Jacobson D., Freedman Z., Cheung M.C., Goddard S., Fowler R., Buckstein R. Predictors of intensive care unit admission in patients with hematologic malignancy // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1 Art. No. 21145. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78114-7>
4. Dai Q., Zhang G., Yang H., Wang Y., Ye L., Peng L., Shi R., Guo S., He J., Jiang Y. Clinical features and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with low peripheral blood blast cell count

at diagnosis // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol.100(4). – Art. no. 24518. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024518>

5. Alves F.S., Xabregas L.A., Kerr M.W.A., Souza G.L., Pereira D.S., Magalhães-Gama F., Santiago M.R.R., Garcia N.P., Tarragó A.M., Ogusku M.M., Sadahiro A., Malheiro A., Costa A.G. Genetic polymorphisms of inflammasome genes associated with pediatric acute lymphoblastic leukemia and clinical prognosis in the Brazilian Amazon // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11(1). – Art. no. 9869. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89310-4>
6. Shen D., Liu L., Xu X., Song H., Zhang J., Xu W., Zhao F., Liang J., Liao C., Wang Y., Xia T., Wang C., Lou F., Cao S., Qin J., Tang Y. Spectrum and clinical features of gene mutations in Chinese pediatric acute lymphoblastic leukemia // BMC Pediatr. – 2023. – Vol. 23(1). – Art. no. 62. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03856-y>
7. Burke W., Thummel K. Precision medicine and health disparities: The case of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Nurs. Outlook. – 2019. – Vol. 67(4). – P. 331-336. <https://doi.org/10.1016/j.outlook.2019.05.003>
8. Jung M., Schieck M., Hofmann W., Tauscher M., Lentjes J., Bergmann A., Stelter M., Möricke A., Alten J., Schlegelberger B., Schrappe M., Zimmermann M., Stanulla M., Cario G., Steinemann D. Frequency and prognostic impact of PAX5 p.P80R in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients treated on an AIEOP-BFM ALL protocol // Genes Chromosomes Cancer. – 2020. – Vol. 59(11). – P. 667-671. <https://doi.org/10.1002/gcc.22882>
9. Chu J., Cai H., Cai J., Bian X., Cheng Y., Guan X., Chen X., Jiang H., Zhai X., Fang Y., Zhang L., Tian X., Zhou F., Wang Y., Wang L., Li H., Kwan Alex L.W., Yang M., Yang H., Zhan A., Wang N., Hu S. Prognostic significance of steroid response in pediatric acute lymphoblastic leukemia: The CCCG-ALL-2015 study // Front. Oncol. – 2022. – Vol. 12. – Art. no. 1062065. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1062065>
10. Brown A.L., Raghubar K.P., Taylor O.A., Bernhardt M.B., Kahlalley L.S., Pan W., Lupo P.J., Hockenberry M.J., Scheurer M.E. Prospective patient-reported symptom profiles associated with pediatric acute lymphoblastic leukemia relapse // Support Care Cancer. – 2021. – Vol. 29(5) – P. 2455-2464. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05773-7>
11. Liu F., Chen X.J., Guo Y., Yang W.Y., Chen X., Zhang X.Y., Zhang R.R., Ren Y.Y., Zhu X.F. [Efficacy and prognostic factors of the chemotherapy regimen of CCLG-ALL-2008 on pediatric acute lymphoblastic leukemia with ETV6-RUNX1 rearrangement] // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 41(11). – P. 896-902 [in Chinese]. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.003>
12. Küpfer L., Meng B., Laurent D., Zimmermann M., Niggli F., Bourquin J.P., Malene I. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in Cambodia // Pediatr. Blood Cancer. – 2021. – Vol. 68(10). – Art. no. 29184. <https://doi.org/10.1002/pbc.29184>
13. Nearing J.T., Connors J., Whitehouse S., Van Limbergen J., Macdonald T., Kulkarni K., Langille M.G.I. Infectious Complications Are Associated With Alterations in the Gut Microbiome in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2019. – Vol. 9. – Art. no. 28. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00028>
14. Kashef A., Khatibi T., Mehrvar A. Prediction of Cranial Radiotherapy Treatment in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Using Machine Learning: A Case Study at MAHAK Hospital // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2020. – Vol. 21(11). – P. 3211-3219. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.11.3211>
15. Zou Q., Ma S., Tian X., Cai Q. Comprehensive view on genetic features, therapeutic modalities and prognostic models in adult T-cell lymphoblastic lymphoma // Blood Sci. – 2022. – Vol. 4(3). – P. 155-160. <https://doi.org/10.1097/BS9.0000000000000114>
16. Rheingold S.R., Lingyun Ji., Xinxin Xu., Devidas M., Brown P.A., Gore L., Winick N.J., Carroll W.L., Hunger S., Raetz E.A., Loh M.L., Bhojwani D. Prognostic factors for survival after relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Children's Oncology Group (COG) study // JCO. – 2019. – Vol. 37(15). – Art. no. 10008. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10008
17. Roberts K.G. Genetics and prognosis of acute lymphoblastic leukemia in children vs adults // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2018. – Vol. 2018(1). – P. 137-145. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.137>
18. Kanwar V.S. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia // Pediatrics: Gen. Med. – Upd. 22.07.2022. <https://emedicine.medscape.com/article/990113-overview.24.09.2023>
19. Lee S.H.R., Yang W., Gocho Y., John A., Rowland L., Smart B., Williams H., Maxwell D., Hunt J., Yang W., Crews K.R., Roberts K.G., Jeha S., Cheng C., Karol S.E., Relling M.V., Rosner G.L., Inaba H., Mul-

lghan C.G., Pui C.H., Evans W.E., Yang J.J. Pharmacotypes across the genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and impact on treatment response // *Nat. Med.* – 2023. – Vol. 29(1). – P. 170-179. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02112-7>

20. Dendir G., Awoke N., Alemu A., Sintayhu A., Eanga S., Teshome M., Zerfu M., Tila M., Dessu B.K., Efa A.G., Gashaw A. Factors Associated with the Outcome of a Pediatric Patients Admitted to Intensive Care Unit in Resource-Limited Setup: Cross-Sectional Study // *Pediatric Health Med. Ther.* – 2023. – Vol. 14. – P. 71-79. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S389404>

21. Ungar S.P., Solomon S., Stachel A., Shust G.F., Clouser K.N., Bhavsar S.M., Lighter J. Hospital and ICU Admission Risk Associated With Comorbidities Among Children With COVID-19 Ancestral Strains // *Clin. Pediatr. (Phila)* – 2023. – Vol. 20. – Art. no. 99228221150605. <https://doi.org/10.1177/00099228221150605>

22. Caballero M., Faura A., Margarit A., Bobillo-Perez S., Català A., Alonso-Saladrigues A., Conde N., Balaguer M., Rives S., Jordan I. Outcomes for paediatric acute leukaemia patients admitted to the paediatric intensive care unit // *Eur J Pediatr.* – 2022. – Vol. 181(3). – P. 1037-1045. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04292-9>

23. Esposito S., Caramelli F., Principi N. What are the risk factors for admission to the pediatric intensive unit among pediatric patients with COVID-19? // *Ital J. Pediatr.* – 2021. – Vol. 47, № 1. – P. 1-4. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01057-w>

24. Prévost B., Retbi A., Binder-Foucard F., Borde A., Bruandet A., Corvol H., Gilleron V., Le Bourhis-Zaimi M., Lenne X., Muller J., Ouattara E., Séguret F., Tran Ba Loc P., Tezenas du Montcel S. Risk factors for admission to the pediatric critical care unit among children hospitalized with COVID-19 in France // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – Art. no. 975826. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.975826>

25. Allison B.L., Caitlin W.E., Yimei Li., Yuan-Shung V., Huang M.S., Brian T. F., D.O., Dean D., Richard A., Kelly D.G. Evaluation of hospital admission patterns in children receiving treatment for acute lymphoblastic leukemia: What does a typical leukemia experience look like? // *Blood.* – 2018. – Vol. 132 (Suppl. 1). – P. 4763. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119970>

26. Куракбаев Е.Б., Турдалиева Б.С., Манжуова Л.Н., Омарова К.О., Абдилова Г.К., Кусаинов А.З., Сапарбаев С.С., Щукин В.В. Международный опыт применения системы педиатрических признаков раннего предупреждения критических состояний у онкологических детей: обзор литературы // *Онкология и Радиология Казахстана.* – 2023. – №2(68). – С. 69-75 [Kurakbaev E.B., Turdalieva B.S., Manzhueva L.N., Omarova K.O., Abdilova G.K., Kusainov A.Z., Saparbaev S.S., Shhukin V.V. Mezhdunarodnyy opyt primeneniya sistemy peditricheskikh priznakov rannego preduprezhdeniya kriticheskikh sostojanij u onkologicheskikh detej: obzor literatury // *Onkologija i Radiologija Kazahstana.* – 2023. – №2(68). – S. 69-75 (in Russ.).] <https://www.doi.org/10.52532/2521-6414-2023-2-68-69-75>

АНДАТПА

РЕАНИМАЦИЯ БӨЛІМІНЕ ТҮСКЕН ЖЕДЕЛ ЛИМФОБЛАСТИКАЛЫҚ ЛЕЙКЕМИЯМЕН АУЫРАТЫН БАЛАЛАРДАҒЫ АУЫР ЖАҒДАЙЛАРДЫҢ АЛҒАШҚЫ БЕЛГІЛЕРІ ЖӘНЕ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ

Е.Б. Куракбаев^{1,2}, Б.С. Турдалиева¹, Л.Н. Манжуова², В.В. Щукин³

¹Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

³Дмитрий Рогачев атындағы балалар гематологиясы, онкология және иммунология ұлттық медициналық зерттеу орталығы» ФМБМ. Мәскеу, Ресей Федерациясы

Өзектілігі: Жедел лимфобластический лейкоз (ЖЛЛ) балалар арасындағы ең көп таралған қатерлі ісік болып табылады, ол барлық балалар ісіктерінің төрттен бір бөлігін құрайды.

Зерттеудің мақсаты – реанимация және қарқынды терапия бөліміне (РҚТБ) түскен жедел лимфобластический лейкозбен ауыратын балалардағы қауіп факторлары мен ауыр жағдайдың белгілерін анықтау.

Әдістері: Ретінде жүйелі шолу қолданылды. Деректер 2019-2023 жылдары жарияланған дереккөздерден жиналды. Жүйелі шолуға төрт когорттық зерттеу, төрт ретроспективті талдау, екі әдебиетке шолу, бір «жағдайды-бақылау» зерттеуі және бір жағдайды зерттеу кірді.

Нәтижелері: Педиатриялық ЖЛЛ болжамына перифериялық қандағы бласт жасушаларының бастапқы саны әсер етеді. Бласт жасушаларының саны төмен деңгейдегі В-ЖЛЛ пациенттері, төмен деңгейлі Т-ЖЛЛ пациенттеріне қарағанда болжамы жақсы. IL1B және NLRP1 генетикалық полиморфизмдері жедел лимфобластический лейкоздың даму қауіпін арттырады және инфекциялық үйлесімділікті төмендетті. Алайда, бұл гендердің полиморфизмдері ювенильді лейкозияда расталуы керек. KRAS, FLT3, NRAS, RPTN1, KMT2D, PTEN және NOTCH1 гендерінің мутациялары педиатриялық ЖЛЛ бар науқастардың сипаттамалары мен нәтижелеріне әсер етті. Бұл мутациялар қауіп қатерді жіктеу және емдеуді даралау үшін генетикалық профильдеудің өзектілігін көрсетеді. Бұған гендік вариация және тиймді дәрі-дәрмектердің болуы ықпал етті. PAX5P80R мутациясы бар емделушілерде 5 жылдық жалпы өмір сүру ұзақтығы төмен, лейкоцит клеткаларының деңгейі жоғары, ерлерде басым және генетикалық ауытқулар көп болды. Педиатриялық В-ЖЛЛ генетикалық талдау мен қауіп қатерді стратификациялауға бағытталған. Афроамерикалық (АА) және еуроамерикалық (ЕА) тектес балаларда ЖЛЛ ауруының, қайталануының және нәтижелерінің әртүрлі көрсеткіштері байқалды. АА балаларының жиілігі төмен, бірақ қайталану жиілігі жоғары және болжам ЕА балаларына қарағанда нашар.

Қорытынды: Осы науқастардың реанимация бөліміне жатқызылу қауіп факторлары қатар жүретін аурулар, жұқпалы аурулар, гипоксия және гемодинамикалық тұрақсыздық, сондай-ақ диагноз кезінде жасы мен лейкоциттер санының бастапқы көрсеткіштері болып табылады.

Түйінді сөздер: Клиникалық нашарлау, критикалық жағдайлардың белгілері, қарқынды емдеу бөлімшесі (ҚЕБ), жедел лимфобластический лейкоз (ЖЛЛ), балалар.

АННОТАЦИЯ

ФАКТОРЫ РИСКА И РАННИЕ ПРИЗНАКИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ, ПОСТУПИВШИХ В ОТДЕЛЕНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Е.Б. Куракбаев^{1,2}, Б.С. Турдалиева¹, Л.Н. Манжуова², В.В. Щукин³

¹ТОО «Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан;

²АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан;

³«Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва, Российская Федерация

Актуальность: Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – наиболее распространенное онкологическое заболевание среди детей, составляющее почти четверть всех детских онкологических заболеваний.

Цель исследования – определить факторы риска и признаки критических состояний у детей с острым лимфобластным лейкозом, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)

Методы: В качестве подхода использовался систематический обзор. Данные были собраны из источников, опубликованных в 2019-2023 гг. В систематический обзор были включены четыре когортных исследования, четыре ретроспективных анализа, два обзора литературы, одно исследование типа «случай-контроль» и одно исследование случая.

Результаты: Прогноз при педиатрическом ОЛЛ зависит от исходного количества бластных клеток в периферической крови. Больные с В-ОЛЛ и низким количеством бластных клеток выживали лучше, чем больные с Т-ОЛЛ с низким числом клеток. Генетические полиморфизмы IL1B и NLRP1 повышали риск развития ОЛЛ и снижали инфекционную коморбидность. Однако полиморфизмы этих генов должны быть подтверждены при ювенильном лейкозе. Мутации генов KRAS, FLT3, NRAS, PTPN11, KMT2D, PTEN и NOTCH1 повлияли на характеристики и результаты лечения пациентов с педиатрическим ОЛЛ. Эти мутации демонстрируют актуальность генетического профилирования для классификации риска и индивидуализации лечения. Этому способствовали генные вариации и доступность эффективных лекарственных препаратов. Пациенты с педиатрическим В-ОЛЛ с мутацией PAX5P80R имели худшую 5-летнюю общую выживаемость, более высокий уровень лейкоцитов, преобладали мужчины и имели больше генетических аномалий. При педиатрическом В-ОЛЛ основное внимание уделяется генетическому анализу и стратификации риска. У детей афроамериканского (АА) и евро-американского (ЕА) происхождения наблюдались различные показатели заболеваемости, рецидивов и исходов ОЛЛ. У детей АА заболеваемость ниже, но частота рецидивов выше, а прогноз хуже, чем у детей ЕА.

Заключение: Факторами риска госпитализации в отделение интенсивной терапии у таких пациентов являются сопутствующие заболевания, инфекционные болезни, гипоксия и гемодинамическая нестабильность, а также возраст и исходное количество лейкоцитов в крови при постановке диагноза.

Ключевые слова: клиническое ухудшение, признаки критических состояний, отделение интенсивной терапии (ОИТ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), дети.

Transparency of the study: Authors take full responsibility for the content of this manuscript.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Financing: Authors declare no financing of the study.

Authors' input: contribution to the study concept – Kurakbaev E.B., Turdalieva B.S., Manzhuova L.N., Shchukin V.V.; study design – Kurakbaev E.B., Turdalieva B.S., Manzhuova L.N., Shchukin V.V.; execution of the study – Kurakbaev E.B., Turdalieva B.S., Manzhuova L.N., Shchukin V.V.; interpretation of the study – Kurakbaev E.B., Turdalieva B.S., Manzhuova L.N., Shchukin V.V.; preparation of the manuscript – Kurakbaev E.B.

Authors' data:

Kurakbaev E.B. (corresponding author) – PhD student, "Kazakhstan Medical University "Kazakhstan School of Public Health", "Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery" JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: +77071772747, e-mail: edil_747@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0003-1481-9618;

Turdalieva B.S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Kazakhstan Medical University "Kazakhstan School of Public Health", Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: +77471264725, e-mail: bot.turd@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4111-6440;

Manzhuova L.N. – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chairman of the Board, "Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery" JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan, tel: +77012129742, e-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8775-3985;

Shchukin V.V. – Candidate of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and Resuscitation Department, "Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology" Federal State Budgetary Institution, Moscow, Russian Federation, tel: +79031241211, e-mail: schukinv@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-7945-2565.

Address for correspondence: Kurakbaev E.B., md. Daraboz 47, apt. 6, Almaty, the Republic of Kazakhstan.

ОНКОЛОГИЯЛЫҚ НАУҚАСТАРДЫ ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙІНГІ ЕРТЕ КЕЗЕҢДЕ ҚОРЕКТІК ҚОЛДАУ

Ш.К. ДАВАНОВ¹, Л.С. МУСИНА¹

¹«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

АНДАТПА

Өзектілігі: Қазіргі заманғы медицинада науқастардың тамақтану жағдайын бағалау көптеген клиникалық медицина мамандарының назарында. Онкологиялық патологиялардың ішінде тағамдық жетіспеушілік жағдайларының саны 65-85% жетеді және осы үрдісі бар.

Науқастардың тамақтану жағдайының бұзылуы өмір сүру ұзақтығының қысқаруымен, емдеу нәтижелерінің дереу және ұзақ мерзімді көрсеткіштерінің нашарлауымен, терапияның төзімділігінің және өмір сүру сапасының төмендеуімен бірге жүреді.

Онкологиялық науқастардың тамақтану жағдайын ерте бағалау және қоректік заттардың жетіспеушілігін анықтау тамақтану терапиясын уақтылы бастауға мүмкіндік береді, операцияға дейінгі және операциядан кейінгі кезеңдердің өтуіне оң әсер етеді. Сайып келгенде, бұл операциядан кейінгі асқынулардың төмендеуіне әкеледі және науқастардың ауруханада болу ұзақтығын қысқартады. Мақалада онкологиялық науқастардың операциядан кейінгі ерте кезеңде тамақтану жағдайын бағалау ерекшеліктері мен клиникалық тамақтануды түзету әдістері көрсетілген.

Зерттеудің мақсаты – онкологиялық науқастарда операциядан кейінгі ерте кезеңде тағамдық тамақтанудың тиімділігін талдау және оны жүзеге асырудың оңтайлы әдісін анықтау.

Әдістері: Гепатопанкреатодуоденальды аймақта операциядан кейінгі емдік шаралар кешенінде тамақтануды қолдау әдістерін – энтеральді және парентеральді тамақтануды қолданудың клиникалық тиімділігіне салыстырмалы бағалау жүргізілді.

Нәтижелері: Операциядан кейінгі кезеңнің 10-12 күнінде бақылау тобындағы 17 пациенттің 12-сі Субъективті жаһандық бағалау (SGA) және тағамдық тәуекел индексі (NRI) бойынша қалыпты тамақтану күйінде, ал 5 адам күйде болды. орташа жеткіліксіз тамақтану. Парентеральді қоректену энтеральдіге ауысқаннан бері (13-15-ші күндері) – осы топта тамақтанбау белгілері бар науқастар анықталмады. Зерттелетіндердің жалпы қан ақуызын талдау зерттеудің бүкіл кезеңінде клиникалық топтардағы көрсеткіштердің орташа мәндері арасындағы айтарлықтай айырмашылықты көрсетті ($p < 0,05$). Негізгі топта жалпы қан ақуызының орташа мөлшері $62,5 \pm 10,0$ г/л, бақылау тобында операциядан кейінгі кезеңнің 8 күніне $57,5 \pm 10,1$ г/л. Қанның биохимиялық құрамын талдау нәтижелерінің өзгеруі хирургиялық араласудың көлеміне, операцияның ұзақтығы мен сипатына байланысты.

Қорытынды: Операциядан кейінгі ерте кезеңде гепато-панкреатодуоденальды аймақтың ісіктері бойынша операция жасаған онкологиялық науқастарда тағамдық тамақтануды қолданғанда, егер айқын ішек парезі және асқазаннан іріңді бөліністер болмаса, қоректік қоспаларды енгізудің энтеральді жолы қолайлы.

Түйінді сөздер: тағамдық жетіспеушілік, тағамдық қолдау, қатерлі ісік, онкологиялық науқастар, энтеральді тамақтану, парентеральді тамақтану.

Кіріспе: Гепато-панкреатобилиарлы аймақтың ісіктерін емдеу қазіргі заманғы клиникалық онкологияның маңызды міндеттерінің бірі болып табылады. Қазіргі кезеңде гепато-панкреатобилиарлы аймақ ісіктерінің өсуі онкологиялық патологиялар арасында басым орын алады, ал емдеу әдістерін табу маңызды міндеттердің бірі болып табылады. Гепато-панкреатобилиарлы аймақтың патологияларының ішінде негізгі өт жолдарының өткізгіштігінің төмендеуімен немесе жабылуымен, кейіннен обструктивті сарғаудың дамуымен жүретіндер ең ауыр деп танылуы мүмкін. Тамақтану жетіспеушілігі ісік процесінің басталуының маңызды көрсеткіштерінің бірі болып табылады. Ол келесі факторларға негізделген: тәбеттің төмендеуі, қалыпты тамақтануды қиындататын ісіктің локализациясы (орофарингеальды аймақта немесе асқазан-ішек жолында локализациясына байланысты), ісік асқынулары, ісікке қарсы терапия (диспепсия, ауырсыну синдромдары). Онкопатологиядағы негізгі өзгерістер қатерлі ісік кахексиясымен көрінеді [1, 2].

Интенсивті терапия бөлімшелеріндегі науқастардың 50%-дан астамында тағамдық жетіспеушілік белгілері бар. Ерте профилактикалық тексерулерге және ұсынылған заманауи диагностикалық шараларға қара-

мастан, көп жағдайда науқастарды гепатопанкреатодуоденальды аймақ органдарының ісіктерінің әртүрлі асқынулары (обструктивті сарғаю, он екі елі ішек өтімсіздігі, бауыр және бүйрек жеткіліксіздігі, қуыс органдардың ісік инвазиясы және асқазан-ішек жолдарына қан кету) дамыған жағдайда ғана ауруханаға жатқызу жалғасуда. Тамақтану жағдайының бұзылуы аурудың нәтижесі мен болжамына айтарлықтай әсер етеді, емдеу ұзақтығы мен құнын күрт арттырады, өлім мен асқынулар санының артуына ықпал етеді. Асқынуларға иммунитеттің төмендеуі, ағзаның қайталама инфекциясы, жараның баяу жазылуы, қан плазмасының ақуыздары концентрациясының төмендеуі, дәрілік заттардың алмасуының өзгеруі, хирургиялық емдеуге ағзаның төзімділігінің төмендеуі жатады [2, 3].

Бұл көрсеткіштерді бағалай отырып, бірінші кезектегі міндет тамақтанудың жағдайын уақтылы бағалау және онкологиялық науқастарда емделудің барлық кезеңдерінде емханада тамақтану терапиясын жүргізу.

Зерттеудің мақсаты – онкологиялық науқастарда операциядан кейінгі ерте кезеңде тағамдық тамақтанудың тиімділігін талдау және оны жүзеге асырудың оңтайлы әдісін анықтау.

Материалдар мен әдістері: Операциядан кейінгі ерте кезеңде онкологиялық науқастарды тағамдық қамтамасыз ету әдісі бойынша әдебиеттерге шолу және әртүрлі медициналық зерттеулерге талдау жасалды.

Тағамдық жетіспеушіліктерді анықтау үшін ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) және ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) клиникалық тамақтанудың халықаралық қауымдастықтары ұсынған скрининг әдістері бар, соның ішінде науқастар сауалнамасы, тамақтану жағдайын және оның бұзылу дәрежесін бағалауға мүмкіндік беретін стандартты антропометриялық және зертханалық деректер.

Бірінші кезеңде науқастың клиникалық жағдайы операциядан бұрын және операциядан кейінгі 5-ші, 10-шы, 15-ші күні Nutritional Risk Screening (NRS, 2002), Subjective Global Assessment (SGA) және Nutritional Risk Index (NRI) скрининг хаттамалары арқылы бағаланды.

Онкологиялық диспансерде анықтауға болатын тағамдық жағдайдың кейбір көрсеткіштері бағаланды. Бұл дене салмағының индексі (операцияға дейін және 5, 10 және 15-ші күндері операциядан кейінгі өлшенген салмақ), негізгі метаболизм жылдамдығы (жынысы, жасы, салмағы және жалпы көлемін ескере отырып, науқастың антропометриялық деректеріне негізделген Харрис-Бенедикт теңдеуі), зертханалық көрсеткіштер (қандағы гемоглобин, лимфоциттер, жалпы ақуыз, сарысу альбумині, сарысу трансферрині, жалпы және тікелей билирубин, АЛТ мен АСТ, олар тамақтану жағдайын бағалаудың дәстүрлі әдістері). Жұмыстың мақсаты мен міндеттерін жүзеге асыруға сәйкес, зерттеуге (мақаланы жазу кезінде) негізгі топқа 17 адам, бақылау тобына 17 адам, 18 бен 80 жас аралығындағы ерлер мен әйелдер қатысты. Онкологиялық процестің көлеміне, ауырлығына және таралуына байланысты радикалды немесе паллиативтік болып табылатын хирургиялық араласудың тиісті көлемі жасалды.

Гепато-панкреатодуоденальды аймақта операциядан кейінгі емдік шаралар кешенінде тамақтануды қамтамасыз ету әдістерін (энтеральді және парентеральді тамақтануды) қолданудың клиникалық тиімділігіне салыстырмалы бағалау жүргізілді.

Нәтижелері: Қатерлі ісікпен ауыратын науқастардың тамақтану жағдайын бағалау ауру анықталған кезден басталуы керек. Тағамдық жетіспеушілікті анықтау үшін скринингтік әдістер бар, соның ішінде науқастардың сауалнамасы, тамақтанудың күйін және оның бұзылу дәрежесін бағалауға мүмкіндік беретін стандартты антропометриялық және зертханалық деректерді пайдалану.

Іс жүзінде тағамдық жетіспеушілік көрсеткіші скринингтік хаттамаларды пайдалана отырып, онкологиялық науқастарда бағаланады: NRS 2002 (Nutritional Risk Screening), SGA (Subjective Global Assessment) және NRI (Nutritional Risk Index) [3, 4].

NRS 2002 скрининг нәтижелерін бағалау кезінде төрт сұраққа «иә» немесе «жоқ» деп жауап беру ұсынылады:

- науқастың дене салмағының индексі 20,5-тен төмен?
- науқас соңғы 3 айда салмағын жоғалтты ма?
- соңғы аптада науқастың тамақ қабылдауы төмендеді ме?
- науқас «ауыр ауру» тобына жатады ма?

Бір оң жауап алғаннан кейін тәуекел дәрежесін және одан әрі тактиканы анықтау үшін соңғы скрининг жүргізіледі. Барлық төрт сұраққа теріс жауаптар болған жағдайда науқастың жағдайын бақылау мақсатында аптасына 1 рет аралықпен қайта скрининг жүргізіледі. NRS 2002 балама ретінде SGA (Subjective Global Assessment) протоколын пайдалануға болады [1, 2, 5]. SGA антропометриялық деректердегі өзгерістерді ғана емес, сонымен бірге дененің физиологиялық параметрлерін де бағалайды. SGA келесі бағалау критерийлерін қамтиды:

- Салмақ жоғалту;
- Тұтынылатын тағамның мөлшері;
- Асқазан-ішек жолдарының симптомдары;
- Функционалдық қабілеттер;
- Негізгі ауруға байланысты әсерлер;
- Дұрыс тамақтанбаудың физикалық белгілері (тері астындағы май немесе бұлшықет массасының жоғалуы, ісіну, асцит).

Жоғарыда көрсетілген критерийлерге сәйкес науқастар үш топқа (A, B, C) бөлінеді – қалыпты, орташа және ауыр жеткіліксіз тамақтану.

Тамақтану жағдайын бағалаудың қосымша скрининг әдісі – NRI (Nutritional Risk Index). Хаттаманың бұл түрі дене салмағының және қан сарысуындағы альбумин деңгейіндегі өзгерістерді бағалайды [5, 6].

NRI мына формула бойынша есептеледі: $(1,519 \times \text{сарысу альбумині, г/дл}) + \{41,7 \times \text{нақты дене салмағы (кг)} / \text{идеалды дене салмағы (кг)}\}$.

Тестті бағалағаннан кейін пациент 3 топтың біріне тағайындалуы мүмкін:

- 1) тағамдық тапшылықтың болмауы ($\text{NRI} > 97,5$),
- 2) орташа жеткіліксіз тамақтану ($97,5 \geq \text{NRI} \geq 83,5$),
- 3) ауыр жеткіліксіз тамақтану ($\text{NRI} < 83,5$).

Скринингтің бұл түрі онкологиялық науқастарда жиі қолданылады және тиімділігі дәлелденді, мысалы, асқазан-ішек жолдарының ісіктері бар науқастарда [7-9].

Скринингтік хаттаманың деректерін ескере отырып, емдеу тактикасының әдісін таңдауға көмектесетін тамақтану жағдайы немесе емдеу кезінде оның бұзылу қаупі бағаланады.

Американдық парентеральді және энтеральді тамақтану қоғамы (ASPEN) пациенттің жағдайы тұрақтанғаннан кейін тағамдық тамақтануды мүмкіндігінше ертерек (алғашқы 24-48 сағат ішінде) бастауды ұсынады.

Тамақтану нәтижесінде емдік әсер ету мақсатына жету үшін қолданылатын есірткінің дозасын сапалы және дозалы түрде қолдану, және олардың құрамын анықтау қажет.

Тамақтану тапшылығын түзету науқастың қажеттіліктеріне негізделген және екі аспектіні ескеруді талап етеді: тұтынылатын энергия мөлшері және субстраттардың сандық комбинациясы. Энергияны тұтынуды және энергия тапшылығын болдырмауды ескере отырып, әрбір науқас үшін қажетті калория саны белгіленеді [10-12].

Қатерлі ісікпен ауыратын науқастардың энергия қажеттілігін бағалау әдістерінің бірі дене салмағының тұрақты көрсеткіштерін есептеу болып табылады (энергия – 35 ккал/кг, ақуыз – 1,5 г/кг). Негізгі көрсеткіштерді есептеу аурудың ағымының ерекшеліктерін және әрбір науқастың емделуін ескеруге мүмкіндік беретін заманауи компьютерлік бағдарламаларды қолдану арқылы мүмкін болады. Бұл бағдарламалар сонымен қатар

жеке науқастың энергия мен маңызды қоректік заттарға қажеттілігін есептеуге мүмкіндік береді.

Қатерлі ісікке шалдыққан науқастар тамақтануға жүйелі көзқарасты қажет етеді. Онкологиялық науқасты емдеудің барлық кезеңдерінде, оның ішінде болашақта амбулаториялық-емханалық көмек көрсетуде үздіксіздік қажет. Ерекше метаболикалық қажеттіліктері бар науқастар ерекше назар аударуды қажет етеді – операцияға дейінгі және кейінгі кезеңде, сондай-ақ бастапқы метаболикалық бұзылулармен [13-15].

Тағамдық қолдауды анықтау схемасы:

1. Тамақтану жағдайын бағалау.

2. Негізгі қоректік заттар (энергия, ақуыз) бойынша науқастың тамақтану шығындарын бағалау.

3. Клиникалық тамақтануды түзету әдістерін анықтау (парентеральді, энтеральді немесе аралас).

4. Науқастың жағдайын бақылау.

Қатерлі ісікпен ауыратын науқастарды тағамдық қамтамасыз ету онкологияда емдеу және оңалту мақсатына жетудің міндетті шарты болып табылатын энергия және пластикалық қажеттіліктерді ескере отырып, емдік диеталарды бағдарламалауға негізделген. Интенсивті терапиядағы клиникалық тамақтану алғашқы күндерден басталуы керек [16, 17].

Тағамдық тамақтанудың негізгі топтары:

- Парентеральді тамақтану, ішінара немесе толық;
- Энтеральді тамақтану;
- Біріктірілген тамақтану (парентеральді және энтеральді).

Парентеральді тамақтану кезінде қоспаны бірінші күні 50 мл/сағ жылдамдықпен енгізу керек. Әрбір келесі күні енгізу жылдамдығы 25 мл/сағ артады. Бұл жағдайда қоспаның максималды шығыны 125 мл/сағ аспауы керек. Қоспаларды енгізу күні ішінде 18-20 сағат бойы жалғасады [1, 2, 18].

Тәуліктік көлемі 250-500-1000 мл 12-14 сағат ішінде 6-8 дозада біркелкі бөлінеді.

Тамақ сапасына қойылатын негізгі талаптар:

- жеткілікті калориялық тығыздық (1 ккал/мл кем емес);
- лактозасыз немесе төмен лактоза;
- бейімделген, яғни құрамында барлық витаминдер мен минералдар бар;
- төмен осмолярлық – 340 мосмоль/л артық емес;
- тұрақты инъекцияға арналған төмен тұтқырлық;
- ингредиенттердің құрылымы бойынша жоғары сапалы (оңай қорытылады және сіңеді);
- теңдестірілген, ингредиенттердің оңтайлы қатынасы бар;
- қоректік қоспаның және енгізілген азоттың калория мөлшері (стресс жағдайында калория/азот қатынасы оңтайлы болып саналады – 1 г азотқа шамамен 120-180 белокты емес ккал);
- қоспаны ас қорыту жолының гастродуоденальді бөлімінен тыс енгізгенде құрамында аздаған «шлак» қалдығы бар;
- ішек моторикасының қауіпті стимуляциясын және тоқ ішектің эвакуациялық белсенділігін туғызбайды [19].

Энтеральді тамақтануға қарсы көрсеткіштер:

1. Ишемия және ішек перфорациясы;
2. Асқазан-ішек жолдарынан қан кету;
3. Ішек өтімсіздігі;

4. Құсуға қарсы препараттарды қабылдаудың стандартты режимдеріне сәйкес келмейтін ауыр жүрек айнуы мен құсу;

5. Абдоминальді бөлім синдромы;

6. Тұрақты емделмейтін диарея.

Парентеральді қоректену – бұл қоректік заттарды асқазан-ішек жолдарын айналып өтіп (тамыр төсегіне) ағзаға енгізу. Парентеральді тамақтану толық немесе толық емес болуы мүмкін. Жалпы парентеральді тамақтану организмнің бүкіл тәуліктік калориялық қажеттілігін қамтамасыз етеді. Толық емес парентеральді тамақтану энтеральді тамақтанумен толық ассимиляцияланбайтын қоректік заттардың жетіспеушілігін ішінара өтеу үшін қажет.

Жартылай парентеральді тамақтануды көмекші ретінде қарастырған жөн, бірақ соған қарамастан, қоректік қамтамасыз етудің бұл түрі энергия мен пластикалық субстраттарға күнделікті қажеттілікті қанағаттандыру, су-электролит пен қышқыл-негізді қалпына келтіру және сақтау үшін операцияға дейінгі және кейінгі кезеңде кеңінен қолданылады, толық энтеральді тамақтану мүмкін емес жағдайларда тепе-теңдік.

Парентеральді тамақтанудың негізгі компоненттері:

1. Энергия көздері – глюкоза ерітінділері (10%, 20%, 30%) және май эмульсиялары.

2. Ақуыз синтезі үшін пластикалық материалдың көздері – кристалды аминқышқылдарының ерітінділері.

3. Мультивитаминді кешендер (суда және майда еритін витаминдер препараттары).

4. Парентеральді енгізуге арналған микроэлементтік кешендер.

5. «Екі бірінде» (аминқышқылдарының ерітіндісі+глюкоза) және «Үшеуі бірде» (амин қышқылдарының ерітіндісі+глюкоза+май эмульсиясы) аралас ыдыстар [1, 3, 20].

Парентеральді қоректену режимдері:

- Тәулік бойы енгізу:
 - стационардағы науқастар үшін оңтайлы;
 - ең жақсы төзімділік және субстраттарды пайдалану;
- 18-20 сағатқа созылған инфузия:
 - жақсы төзімділік;
 - аралықпен 5% глюкозаны енгізу ұсынылады;
- Циклдік режим - 8-12 сағат инфузия:
 - үйде парентеральді тамақтануға ыңғайлы;
 - бейімделу кезеңінен кейін жақсы төзімділік.
- Парентеральді тамақтануға қарсы көрсеткіштер:
 - Шок (вазопрессорлардың дозасын арттыру);
 - Анурия немесе диализсіз гипергидратация;
 - Май эмболиясы (май эмульсиялары үшін);
 - Қан сарысуындағы лактат >3 ммоль/л, гипоксия $pO_2 < 60$ мм рт.ст.;
 - $pCO_2 > 80$ мм рт.ст., ацидоз – $pH < 7,2$;
 - Жеке тағам компоненттеріне төзбеушілік немесе анафилаксия;
 - Аралас тағам.

Операциядан кейінгі кезеңде науқасқа энтеральді және парентеральді тамақтануды біртіндеп арттыру және парентеральді тамақтануды азайту арқылы бір мезгілде енгізуге болады.

Операцияға дейінгі және операциядан кейінгі кезеңнің 10-12-ші күніндегі науқастардың тамақтану жағдайы NRI бағалау әдістеріне сәйкес екі топтағы тамақтану жағдайын қалыпты және жеткіліксіз деп растауға

мүмкіндік берді – негізгі топ үшін 11/6 және 15/2 бақылау тобы үшін.

Осылайша, 26 науқасда NRI индексі шынайы теріс (қалыпты тамақтану жағдайы), 8 науқасда – шынайы оң (орташа жеткіліксіз тамақтану) ретінде қарастырылды.

Операция алдында SGA бағалауы бойынша негізгі топтағы 11 науқас қалыпты тамақтанды, 6 науқас орташа тамақтанбады. Бақылау тобында SGA ұпайлары 15 науқасда қалыпты жағдайды және 2 науқасда орташа тамақтану күйін көрсетті.

Бақылау тобындағы науқастар ($n=17$) 10–12-ші күндері SGA және NRI деректері бойынша қалыпты тамақтану жағдайы, 2 науқас орташа жеткіліксіз тамақтану жағдайында болды. Парентеральді қоректендіруді энтеральдіге қосқаннан бері (13–15 күн) – тамақтанбау белгілері бар науқастар анықталмады.

Есепке сәйкес, метаболикалық қажеттіліктердің орташа мәндері, атап айтқанда, энергия мен ақуызға деген қажеттілік екі топта да $35,2 \pm 3,5$ ккал/кг немесе $2200\text{--}2500$ ккал/тәу және $1,5 \pm 0,09$ ккал/кг/тәу болды немесе сәйкесінше $80\text{--}100$ ккал/тәу. Негізгі метаболизм бақылау кезеңінің басында – операцияға дейін, кейінірек операциядан кейінгі 3, 8 және 15-ші күндері топтар арасында айтарлықтай айырмашылықтар болмағанын көрсетті ($p < 0,1$) [6, 7].

Осылайша, бұл айырмашылық шамасы, операциядан кейінгі ішек парезіне қарамастан, операциядан кейінгі ерте кезеңде асқазан-ішек жолында париетальді ас қорытудың сақталуына байланысты болды. Негізгі және бақылау топтарының науқастардың орташа салмағы операциядан кейінгі кезеңнің 2–3-ші күндерінде сәйкесінше $79,2 \pm 4,11$ және $80,8 \pm 6,1$ кг болды және топтар арасындағы салыстырмалы аспектіде 8–10 күнге дейін шамалы, бірақ айтарлықтай айырмашылық болды.

Зерттеушілердегі жалпы қан ақуызының көрсеткіштері зерттеудің барлық кезеңінде клиникалық топтардағы көрсеткіштердің орташа мәндері арасында айтарлықтай айырмашылықты көрсетті ($p < 0,05$). Негізгі топта жалпы қан ақуызының орташа мөлшері $62,5 \pm 10,0$ г/л, бақылау тобында операциядан кейінгі кезеңнің 8 күніне $57,5 \pm 10,1$ г/л.

Операциядан кейінгі кезеңнің 3–5-ші күндеріндегі лимфоциттер санының динамикасы топтардағы деңгейінің айтарлықтай, екі еседен астам төмендеуін анықтады – $10,5 \pm 4,8\%$ дейін, ол кейіннен ұлғаюмен ауыстырылды және лимфоциттердің 10-шы күні қалыпқа келуі – $21,9 \pm 5,6\%$ дейін және науқастарды мамандандырылған бөлімшеге ауыстыру уақытында оңтайлы деңгейге ие болды, орта есеппен $24,6 \pm 4,4\%$.

Екі топтағы жалпы билирубиннің 5–7-ші күндері нәтижелерін бағалау кезінде оның мәндерінің диапазоны орташа алғанда $17,6 \pm 8,3$ мкмоль/л. Обструктивті сарғаюы бар науқастарда тікелей қандағы билирубин операцияға дейін және операциядан кейінгі кезеңнің бірінші күнінде нормадан асып кетті, 7–8 еседен астам. 5–7-ші күндері оның деңгейінің 5–6 есе төмендеуі үрдісі байқалды, ол ауруханадан шыққанға дейін сақталды [10, 11].

Топтардағы қан трансаминазаларының АЛТ және АСТ талдауының нәтижелері операциядан кейінгі бірінші күні 10 есе жоғарылауына жетті, ең алдымен, АЛТ, бауыр паренхимасының зақымдануы кезінде неғұрлым нақты сынақ ретінде, – $412,3 \pm 105,5$ және аз дәрежеде АСТ – $102,3 \pm 17,9$ ЕБ/л, содан кейін 4–5-ші күндері АЛТ-ның төмендеуі орташа есеппен $153,8 \pm 55,6$ ЕБ/л.

Талқылау: Емнің клиникалық тиімділік көрсеткіштерінің динамикасын талдау негізгі топта операциядан кейінгі стационарда болу ұзақтығы $13,0 \pm 5,0$ күнді құрады, бұл бақылау тобына қарағанда айтарлықтай аз – $17,5 \pm 10,8$ күн ($p < 0,09$). Сандық мәндер шегінде берілген нәтижелер толығырақ ақпаратты жеткілікті түрде көрсетеді және аздаған әдеби көздерде расталады [6, 10, 14, 16, 17].

Негізгі және бақылау топтары бойынша науқастардың реанимация бөлімшесінде болған орташа уақыты хирургиялық араласу көлеміне байланысты ерекшеленді және сәйкесінше $2,9 \pm 2,7$ және $4,3 \pm 2,1$ күнді құрады ($p > 0,06$).

Осы жұмыстың нәтижелері бойынша клиникалық және зертханалық мәліметтердің жинақталған талдауы бойынша энтеральді әдіс бірқатар әдеби көздерде расталған тағамдық қолдаудың салыстырмалы тиімділігі аясында бірінші орынға шығады [2–7, 15, 18].

Операциядан кейінгі ерте кезеңде айқын ішек парезі және асқазаннан тұрақты іріңді бөліністер болмаса, науқастардың бұл тобында энтеральді/түтіктік тамақтанудың тиімділігі басым деп айту ұтымды болып көрінеді.

Тұтастай алғанда, нақты контингент негізінде алынған нәтижелер (операциядан кейінгі ерте кезеңде қатерлі ісікпен ауыратын науқастар) тек парентеральді әдіспен салыстырғанда, тамақтануды қолдаудың энтеральді/түтік жолын қолданудың оң аспектілерін жеткілікті түрде көрсетеді, операциядан кейінгі айқын ішек парезі және динамикалық ішек өтімсіздігі болмаған кезде [1, 2, 9, 14, 16].

Тамақтануды қолдаудың әрбір түрі жүзеге асырудың өзіндік сипаттамаларына ие. Әрине, тамақтанудың табиғи жолы, әдетте, бірінші орында және асқазан-ішек жолында энергетикалық субстраттардың және қоректік компоненттердің сіңірілуі сақталған жағдайда жақсырақ.

Қорытынды: Көптеген жылдар бойы әлемде белгілі бір түрлерді (энтеральді, парентеральді тамақтану) қолдану арасындағы дәлелденген байланысқа қарамастан, тағамдық қолдаудың басталу мерзімін және оны жүзеге асыру әдістерін зерттеу бойынша клиникалық сынақтар жүргізілді және жүргізілуде. Әртүрлі патологиялық жағдайларда оның ұзақтығы клиникалық зерттеу пәні болып қала береді.

Дегенмен, олардың барлығы бірдей диеталық терапияның бірден және ұзақ мерзімді нәтижелерге айтарлықтай әсерін анықтаған жоқ, әсіресе тамақтану жағдайы қалыпты немесе қалыпты жеткіліксіз тамақтануы бар емделушілерде. Жүргізілген зерттеулер науқастар контингентінің гетерогенділігімен және тағамдық қолдаудың әртүрлі нұсқаларын (парентеральді тамақтану, энтеральді тамақтану) қолдануымен ерекшеленеді [1, 2, 20].

Айта кету керек, егер жалпы хирургиялық профили бар науқастарға қатысты, тамақтану терапиясының оң әсері негізінен емдеу басталғанға дейін ауыр тағамдық жеткіліксіздік болған жағдайда немесе ұзақ уақыт бойы толық энтеральды тамақтану мүмкін болмаған жағдайда көрінеді. операцияның сипаты. Сол кезде ауыз-жұтқыншақ аймағының ісіктері және өңештің қатерлі ісігі бар науқастарда тағамдық қолдаудың тиімділігі мен мақсаттылығы күмән тудырмайды және көптеген зерттеулермен расталды.

Операцияға дейінгі және кейінгі кезеңде клиникалық тамақтануды жүргізу бүгінгі күні онкологиялық науқастарды емдеудің негізгі бөлігі болып табылады. Қатерлі ісікпен ауыратын науқастарды тамақтандырудың тиімсіздігі мен жеткіліксіздігі емдеудің дереу және

ұзақ мерзімді нәтижелерінің нашарлауына, терапияның төзімділігінің төмендеуіне және өмір сапасының нашарлауына әкелуі мүмкін.

Осылайша, онкологиялық науқастарды кешенді емдеудің әртүрлі кезеңдерінде тамақтануды қолдау операциядан кейінгі асқынулардың жиілігін, ауруханада болу ұзақтығын азайтуға, емдеу курсының үзілуіне жол бермеуге және ісікке қарсы консервативті терапияның төзімділігін арттыруға мүмкіндік береді.

Әдебиеттер тізімі:

1. Хомяков В.М., Ермошина А.Д. Коррекция нутритивной недостаточности у онкологических больных с использованием готовых смесей для перорального питания (сипинга) // Иссл. Практ. Мед. – 2015. – №2(3). – С. 82-88. [Khomyakov V.M., Ermoshina A.D. Korrektsiya nutritivnoy nedostatochnosti u onkologicheskikh bol'nykh s ispol'zovaniem gotovykh smesey dlja peroral'nogo pitaniya (sipinga) // Issl. Prakt. Med. – 2015. – №2(3). – S. 82-88. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-3-82-88>
2. Галушко О.А. Нутритивная поддержка больных в отделении интенсивной терапии: старые правила и новые возможности // Мед. Неотл. Сост. – 2015. – №4. – С. 58-62. [Galushko O.A. Nutritivnaya podderzhka bol'nykh v otdelenii intensivnoy terapii: starye pravila i novye vozmozhnosti // Med. Neotl. Sost. – 2015. – №4. – S. 58-62. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/nutritivnaya-podderzhka-bolnykh-v-otdelenii-intensivnoy-terapii-starye-pravila-i-novye-vozmozhnosti>
3. Овчинникова А.И., Гордеев С.С., Ковалева Ю.Ю., Иванов В.А., Байчоров А.Б., Расулов А.О. Периперационная нутритивная поддержка больных колоректальным раком // Онкол. Колопроктотол. – 2016. – Т. 6, №4. – С. 9-12 [Ovchinnikova A.I., Gordeev S.S., Kovaleva Yu.Yu., Ivanov V.A., Baichorov A. B., Rasulov A. O. Perioperacionnaja nutritivnaya podderzhka bol'nykh kolorektal'nyh rakom // Onkol. Koloproktotol. – 2016. – T. 6, №4. – S. 9-12 (in Russ.)] <https://doi.org/10.17650/2220-3478-2016-6-4-9-12>
4. Снеговой А.В., Лейдерман И.Н., Салтанов А.И., Сельчук В.Ю. Основные принципы и технологии клинического питания в онкологии: метод. рук-во для врачей. – М., 2009 [Osnovnyye principy i tehnologii klinicheskogo pitaniya v onkologii: Metodicheskoe rukovodstvo dlja vrachej. – M., 2009 (in Russ.)].
5. Даванов Ш.К., Кабылдина Н.А. Особенности нутритивной поддержки в раннем послеоперационном периоде у онкологических пациентов // Астана Мед. Ж. – 2019. – №3 (101). – С. 288-294 [Davanov Sh.K., Kabyldina N.A. Osobennosti nutritivnoy podderzhki v rannem posleoperatsionnom periode u onkologicheskikh bol'nykh // Astana Med. J. – 2019. – №3 (101). – S. 288-294 (in Russ.)]. <https://pps.kaznu.kz/kz/Main/FileShow2/156066/75/123/1588/Есумсиутова%20Зура%20Беркутовна/2020/1>
6. Даванов Ш.К., Оразбаев Б.А., Полуэктова Я.Л., Кабылдина Н.А., Цялковская-Рущ А., Дегембаев С.С., Воротынцев Н.С. Оценка динамики основного обмена у пациентов онкологического профиля в раннем послеоперационном периоде при проведении раннего энтерального питания // Астана Мед. Ж. – 2019. – №4(102). – С. 172-178. [Davanov Sh.K., Orazbaev B.A., Polujektova Ja.L., Kabyldina N.A., Cialkovskaja-Rush A., Degembaev S.S., Vorotyncev N.S. Ocenka dinamiki osnovnogo obmena u pacientov onkologicheskogo profilya v rannem posleoperacionnom periode pri provedenii rannego jeneral'nogo pitaniya // Astana Med. J. – 2019. – №4 (102). – S. 172-178. (in Russ.)]. <https://amu.edu.kz/upload/iblock/4fc/4fc5b1563150dd0f09caea1df077a652.pdf>
7. Petzel M.Q.B., Hoffman L. Nutrition Implications for Long-Term Survivors of Pancreatic Cancer Surgery // Nutr. Clin. Pract. – 2017. – Vol. 32(5). – P. 588-598. <https://doi.org/10.1177/0884533617722929>

8. Prasad N., Sinha A., Gupta A., Bhadauria D., Manjunath R., Kaul A., Sharma R.K. Validity of nutrition risk index as a malnutrition screening tool compared with subjective global assessment in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis // Indian J. Nephrol. – 2016. – Vol. 26(1). – P. 27-32. <https://doi.org/10.4103/0971-4065.158449>
9. Yang F., Wei L., Huo X., Ding Y., Zhou X., Liu D. Effects of early postoperative enteral nutrition versus usual care on serum albumin, prealbumin, transferrin, time to first flatus and postoperative hospital stay for patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis // Contemp. Nurse. – 2018. – Vol. 54(6). – P. 561-77. <https://doi.org/10.1080/10376178.2018.1513809>
10. Na B.G., Han S.S., Cho Y.A., Wie G.A., Kim J.Y., Lee J.M., Lee S.D., Kim S.H., Park S.J. Nutritional Status of Patients with Cancer: A Prospective Cohort Study of 1,588 Hospitalized Patients // Nutr. Cancer. – 2018. – Vol. 70(8). – P. 1228-1236. <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1578392>
11. Liu F.F., Wang L.M., Rong W.Q., Wu F., Wu J.X. Clinical effectiveness of postoperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2018. – Vol. 40(10). – P. 787-792. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.10.012>
12. Mariette C. Immunonutrition // Journal of Visceral Surgery. – 2015. – Vol. 1(152). – P. 14-17. [https://doi.org/10.1016/s1878-7886\(15\)30005-9](https://doi.org/10.1016/s1878-7886(15)30005-9)
13. Aprile G., Basile D., Giarretta R., Schiavo G., La Verde N., Corradi E., Monge T., Agostoni F., Stragliotto S. The Clinical Value of Nutritional before and during Active Cancer Treatment // Nutrients. – 2021. – Vol. 13(4). – P. 1196. <https://doi.org/10.3390/nu13041196>
14. Gianotti L., Besselink M.G., Sandini M., Hackert T., Conlon K., Gerritsen A., Griffin O., Fingerhut A., Probst P., Abu Hilal M., Marchegiani G., Nappo G., Zerbi A., Amodio A., Perinel J., Adham M., Raimondo M., Asbun H.J., Sato A., Takaori K., Shrikhande S.V., Del Chiaro M., Bockhorn M., Izbicki J.R., Dervenis C., Charnley R.M., Martignoni M.E., Friess H., De Pretis N., Radenkovic D., Montorsi M., Sarr M.G., Vollmer C.M., Frulloni L., Büchler M.W., Bassi C. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) // Surgery. – 2018. – Vol. 164(5). – P. 1035-1048. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.040>
15. Jiang Z., Wen C., Wang C., Zhao Z., Bo L., Wan X., Deng X. Plasma metabolomics of early parenteral nutrition followed with enteral nutrition in pancreatic surgery patients // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9(1). – P. 18846. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55440-z>
16. Takagi K., Domagala P., Hartog H., Van Eijck C., Groot Koerkamp B. Current evidence of nutritional therapy in pancreatoduodenectomy: Systematic review of randomized controlled trials // Ann. Gastroenterol Surg. – 2019. – Vol. 3(6). – P. 620-629. <https://doi.org/10.1002/ags3.12287>
17. Castillo-Martínez L., Castro-Eguiluz D., Copca-Mendoza E.T., Pérez-Camargo D.A., Reyes-Torres C.A., Ávila E.A., López-Córdova G., Fuentes-Hernández M.R., Cetina-Pérez L., Milke-García M.D.P. Nutritional Assessment Tools for the Identification of Malnutrition and Nutritional Risk Associated with Cancer Treatment // Rev. Invest. Clin. – 2018. – Vol. 70(3). – P. 121-125. <https://doi.org/10.24875/RIC.18002524>
18. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hübner M., Klek S., Laviano A., Ljungqvist O., Lobo D.N., Martindale R., Waitzberg D.L., Bischoff S.C., Singer P. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery // Clin. Nutr. – 2017. – Vol. 36(3). – P. 623-650. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.02.013>
19. Bozzetti F., Mariani L. Perioperative nutritional support of patients undergoing pancreatic surgery in the age of ERAS // Nutrition. – 2014. – Vol. 30(11-12). – P. 1267-1271. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.03.002>
20. Gilliland T.M., Villafane-Ferriol N., Shah K.P., Shah R.M., Tran Cao H.S., Massarweh N.N., Silberfein E.J., Choi E.A., Hsu C., McElhany A.L., Barakat O., Fisher W., Van Buren G. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection // Nutrients. – 2017. – Vol. 9(3). – P. 243. <https://doi.org/10.3390/nu9030243>

АННОТАЦИЯ

НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Ш.К. Даванов¹, Л.С. Мусина¹

¹НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

Актуальность: Оценка нутритивного статуса больных является первоочередной задачей для многих специалистов современной медицины. Заболеваемость онкологической патологией на фоне нутритивной недостаточности ежегодно возрастает на 65-85%. Нутритивный статус больных рекомендуется контролировать при уменьшении продолжительности жизни, ухудшении непосредственных и отдаленных результатов лечения, резистентности к лечению, снижении эффективности проводимой терапии и качества жизни. Раннее выявление нутритивной недостаточности и оценка нутритивного статуса больных позволяют своевременно назначить нутритивную терапию и оказывают положительный эффект до, во время и после операции, снижая частоту послеоперационных осложнений и сроки пребывания в стационаре. В данной статье показаны особенности оценки нутритивного статуса и методы коррекции лечебного питания.

Цель исследования – анализ эффективности питания онкологических больных в раннем послеоперационном периоде и определение оптимального способа его проведения.

Методы: Проведена сравнительная оценка клинической эффективности применения методов энтерального и парентерального питания в комплексе послеоперационных лечебных мероприятий на гепатопанкреатодуоденальной области.

Результаты: На 10-12 сутки после операции, 12 из 17 пациентов контрольной группы находились в состоянии нормального пищевого статуса согласно Субъективной Глобальной Оценке (SGA) и Индексу нутритивного риска (NRI), а 5 пациентов были в состоянии умеренного недоедания. С момента подключения энтерального питания (13-15 сутки), пациентов с признаками недоедания в данной группе не выявлялось. При анализе общего белка крови у обследуемых выявлено достоверное различие между средними значениями показателей в клинических группах в течение всего периода исследования ($p < 0,05$). В основной группе среднее содержание общего белка крови составило $62,5 \pm 10,0$ г/л, в контрольной группе – $57,5 \pm 10,1$ г/л к 8 суткам послеоперационного периода. Изменение биохимического состава крови обусловлено объемом хирургического вмешательства, длительностью и характером операции.

Заключение: При использовании нутритивного питания у пациентов онкологического профиля, прооперированных по поводу опухолей гепатопанкреатодуоденальной области, в раннем послеоперационном периоде предпочтителен энтеральный путь введения питательных смесей при условии отсутствия выраженного пареза кишечника и гнойных выделений из желудка.

Ключевые слова: нутритивная недостаточность, нутритивная поддержка, рак, онкологические больные, энтеральное питание, парентеральное питание.

ABSTRACT

NUTRITIONAL SUPPORT FOR CANCER PATIENTS IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Sh.K. Davanov¹, L.S. Musina¹

¹«Karaganda Medical University» NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Relevance: The modern medicine, evaluating patients' nutritional status is a priority for many specialists. The incidence of nutritional deficiency in cancer pathology increases annually by 65-85%. The nutritional status of patients is represented by a decrease in life expectancy, deterioration of immediate and long-term treatment results, a decrease in the tolerability of therapy, and a decrease in the quality of life. Early detection of nutritional insufficiency and evaluation of the patient's nutritional status makes it possible for early provision of nutritional therapy and has a positive effect before the operation, during and after the operating period, reduces postoperative complications, and reduces the duration of stay in the hospital. This article reflects on the features of evaluating the nutritional status and methods of correction of clinical nutrition.

The study aimed to analyze the effectiveness of cancer patients' nutrition in the early postoperative period and determine the optimal method of its implementation.

Methods: We compared the clinical effectiveness of enteral and parenteral nutrition methods in the complex of postoperative therapeutic measures on the hepato-pancreatic-duodenal zone.

Results: On Days 10-12 after surgery, 12 out of 17 control group patients had normal nutritional status judging by their Subjective Global Assessment (SGA) and Nutritional Risk Index (NRI), and five had moderate malnutrition. After enteral nutrition was added (on Days 13-15), no malnutrition cases in this group were detected. The total blood protein in the subjects showed a significant difference between the average values of indicators in clinical groups for the entire study period ($p < 0.05$). The average total blood protein by Day 8 after surgery was 62.5 ± 10.0 g/L in the leading group and 57.5 ± 10.1 g/L in the control group. The change in the blood biochemical composition was due to the volume, duration, and nature of the surgical intervention.

Conclusion: When using nutritional therapy in cancer patients operated on for tumors of the hepato-pancreatic-duodenal zone in the early postoperative period, the enteral route of administration of nutrient mixtures is preferred, provided there is no pronounced intestinal paresis and purulent discharge from the stomach.

Keywords: malnutritional, nutritional support, cancer, cancer patients, enteral nutritional supplements, parenteral nutrition.

Зерттеудің ашықтығы: Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар ешқандай мүдделер қақтығысы жоқ деп мәлімдейді.

Қаржыландыру: Авторлар ешқандай қаржыландыру жоқ деп мәлімдейді.

Вклад авторов: концепцияға қосқан үлесі – Даванов Ш.К.; ғылыми дизайн – Даванов Ш.К.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді жүзеге асыру – Даванов Ш.К.; мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы – Мусина Л.С.; ғылыми мақаланың құрылуы – Даванов Ш.К.

Авторлар деректері:

Даванов Шерзад Курбаналиевич (корреспонденциялаушы авторы) – ғылыми қызметкердің көмекшісі, PhD докторы, шұғыл медицина, анестезиология және қарқынды терапия кафедрасы, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77015530298, e-mail: Sherzad85@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-7269-0069;

Мусина Лаззат Саматовна – Оқытушы-тьютор, шұғыл медицина, анестезиология және қарқынды терапия кафедрасы, «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы, тел. +77775405088, e-mail: Lazzatmusina72@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-2454-9847.

Хат-хабарларға арналған мекенжай: Даванов Ш.К., «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Гоголь көш., 40, Қарағанды 100000, Қазақстан Республикасы.

ВЛИЯНИЕ ОБЪЕМА ОПЕРАЦИИ И ЛИМФОДИССЕКЦИИ НА РАЗВИТИЕ МЕТАХРОННОЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ДИССЕМИНАЦИИ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

М.Ю. РЕВТОВИЧ¹, О.В. КРАСЬКО², А.В. ИВАНОВ³

¹Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь;

²Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь;

³Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Метахронная перитонеальная диссеминация (МПД) составляет высокий удельный вес в структуре прогрессирования рака желудка (РЖ), существенно ухудшая результаты его радикального лечения. Процессы диссеминации опухолевых клеток в полости брюшины зачастую запускаются в процессе выполнения хирургического лечения, что определяет целесообразность оценки их влияния на развитие МПД.

Цель исследования – оценить влияние объема радикальной операции и лимфодиссекции на развитие МПД у пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ.

Методы: Проведен анализ результатов радикального хирургического лечения 1080 пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ (pT1-4N0-3M0) без перехода на пищевод (мужчин 647, женщин 433) в зависимости от объема выполненной операции (проксимальная/дистальная субтотальная резекция желудка (СРЖ), n=639/гастрэктомия (ГЭ), n=334; стандартная/комбинированная операция, n=973/107) и объема выполняемой лимфодиссекции (ЛД) – D1 (n=151) или D2 (n=929). Оценены показатели выживаемости (метод множительных оценок Каплана-Мейера), кумулятивной инцидентности конкурирующих событий – МПД, метастазов другой локализации, случаев летальности, не связанной с РЖ (анализ конкурирующих рисков).

Результаты: Установлено статистически значимое увеличение кумулятивной инцидентности прогрессирования (55,6±4,9%) в сравнении со стандартным радикальным лечением (после гастрэктомии 42,3±2,7%, после СРЖ 25,6±1,7%), в том числе увеличение КИ МПД в изолированном варианте после комбинированных операций – 36,8±4,7% и после стандартных ГЭ и СРЖ – 21,6±2,3% и 11,1±1,2%, соответственно; pGray<0,001) и при сочетании МПД с отдаленными лимфогематогенными метастазами другой локализации (после комбинированных операций – 9,4±2,9% и после стандартных ГЭ и СРЖ – 9,3±1,6% и 5,0±0,9%, соответственно; pGray=0,022). Наличие метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов обуславливает увеличение КИ МПД после ЛД D1 – с 8,3±2,8% (pN0) до 29,1±6,2% (pN1-3) (pGray<0,05); после ЛД D2 – с 9,4±1,3% (pN0) до 27,3±2,1% (pN1-3) (pGray<0,05).

Заключение: При оценке вероятности развития МПД целесообразной представляется оценка объема операции и состояния регионарных лимфоколлекторов. Вариант выполненной ЛД не влияет на кумулятивную инцидентность прогрессирования РЖ, включая развитие МПД.

Ключевые слова: рак желудка, метахронная перитонеальная диссеминация, кумулятивная инцидентность, хирургическое лечение.

Введение: По мнению A. Agnes et al., комбинация распространенных стадий pT (pT3-4) и pN (pN2-3) рака желудка (РЖ) имеет своим следствием риск развития метахронной перитонеальной диссеминации (МПД) порядка 30% [1]. Возможными механизмами в данном случае будут эксфолиация опухолевых клеток с поверхности серозной оболочки и лимфогенное распространение опухолевых клеток по субперитонеальному лимфатическому сплетению [2, 3]. Данные факторы способствуют диссеминации опухолевых клеток в полости брюшины до начала хирургического лечения и, к сожалению, ими не ограничивается перечень всех возможных механизмов развития МПД, имеющей высокий удельный вес в структуре прогрессирования РЖ [1, 2, 4]. В частности, при оценке вероятности прогрессирования РЖ, как правило, упускается из внимания возможность диссеминации опухолевых клеток в процессе мобилизации желудка и/или в процессе выполнения лимфодиссекции (ЛД) [1, 5]. Оценке влияния объема хирургического лечения на его отдаленные результаты в

контексте возможности развития последующего прогрессирования посвящено данное исследование.

Цель исследования – оценить влияние объема радикальной операции и лимфодиссекции на развитие МПД у пациентов, радикально оперированных по поводу РЖ.

Материал и методы: Материалом для исследования явились данные 1080 пациентов радикально оперированных по поводу РЖ (pT1-4N0-3M0) без перехода на пищевод, из них мужчин было 647, женщин 433. Неoadъювантное и адъювантное лечение у данных пациентов не проводилось согласно стандартам, действовавшим в Республике Беларусь в 2012-2018 гг. [6]. Выбор именно данной когорты был обусловлен необходимостью определить особенности структуры прогрессирования РЖ у радикально оперированных пациентов при условии различного объема операций и ЛД, но при отсутствии влияния противоопухолевого лекарственного лечения, направленного на предупреждение развития различных вариантов прогрессирования РЖ.

В работе оценено влияние на развитие МПД объема радикальной операции (проксимальная/дистальная субтотальная резекция желудка (СРЖ), $n=639$ /гастрэктомия (ГЭ), $n=334$; стандартная/комбинированная операция, $n=973/107$) и объема ЛД – D1 или D2. ЛД в объеме D2 выполнена 929 пациентам, включала моноблочное удаление клетчатки вместе с лимфатическими узлами I-II этапов метастазирования согласно рекомендациям Японской ассоциации по изучению РЖ [7]: I этап (N1) – перигастральные лимфоколлекторы (№1-6); II этап (N2) – лимфоузлы, расположенные по ходу ветвей чревного ствола (левой желудочной (№7), общей печеночной (№8), селезеночной (№11) артерий, чревного ствола (№9), в воротах селезенки (№10), а также лимфоузлы гепатодуоденальной связки (№ 12). 151 пациенту выполнена ЛД D1, включавшая удаление лимфоузлов I этапа метастазирования, а также лимфоузлов левой желудочной артерии (№ 7).

Для оценки отдаленных результатов лечения рассматривались показатели выживаемости:

Общая выживаемость (ОВ) – в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с РЖ или проведенным противоопухолевым лечением, а также факт смерти от сопутствующей патологии.

Скорректированная выживаемость (СВ) – в качестве события принимали факт смерти от причины, связанной с основным заболеванием.

Выживаемость, свободная от прогрессирования (ВСП) – в качестве события при расчете принимали факт регистрации прогрессирования РЖ, а также факт смерти от причины, связанной с РЖ.

Выживаемость, свободная от диссеминации (ВСД) – в качестве события при расчете принимали факт регистрации диссеминации опухоли по брюшине, а также факт смерти от причины, связанной с РЖ.

Выживаемость представлена оценкой и ее стандартной ошибкой. Для оценки выживаемости использовали метод множительных оценок Капла-

на-Мейера (сравнительный анализ выживаемости – по тесту log-rank), стандартная ошибка (SE) рассчитывалась по формуле Гринвуда. Наблюдение кодировалось как «полное», если имелись данные о событии, при отсутствии информации о событии – как «цензурированное».

В исследовании проведена оценка кумулятивной инцидентности (КИ) конкурирующих событий: КИ МПД и КИ отдаленных лимфогематогенных метастазов (ОЛГМ) (в случаях, когда МПД и ОЛГМ были единственным вариантом отдаленных метастазов на момент подтверждения прогрессирования РЖ); КИ комбинации МПД и ОЛГМ; КИ летальных исходов от причин, не связанных с прогрессированием РЖ; КИ летальных исходов от осложнений лечения. Конкурирующий характер вышеперечисленных событий предполагает неотвратимость наступления одного из них в качестве первого в течение периода после завершения радикального лечения.

При оценке кумулятивной инцидентности различных событий, упомянутых выше, использован анализ конкурирующих рисков [8], сравнение инцидентности для различных групп осуществлялась с помощью критерия Грея (p_{Gray}) [9]. При выявлении общей неоднородности по log-rank критерию проводился апостериорный (post-hoc) попарный анализ групп с поправкой Хольма на множественные сравнения.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием статистического пакета R V. 3.1.1 (GPL лицензия) с использованием пакетов *survival* [10] и *cmprsk* [11].

Результаты: Медиана наблюдения в рассматриваемой выборке составила 97 мес.

Увеличение объема операции от стандартной радикальной СРЖ до стандартной радикальной ГЭ, а при более распространенном опухолевом процессе – до комбинированных операций, сопровождалось снижением показателей выживаемости (таблица 1).

Таблица 1 – 5-летняя выживаемость в группах с различным типом операции

Анализируемый признак	Показатели выживаемости			
	ОВ (%±SE)	СВ (%±SE)	ВСП (%±SE)	ВСД (%±SE)
<i>Тип операции</i>				
Гастрэктомия, $n=334$	47,4±2,7 [#]	58,5±2,9 [#]	53,9±2,9 [#]	55,8±2,9 [#]
Комбинированные операции*, $n=107$	31,3±4,5 [†]	40,0±5,2 [†]	36,9±5,1 [†]	39,5±5,2 [†]
Субтотальная резекция желудка**, $n=639$	64,5±1,9	76,2±1,8	72,5±1,8	74,3±1,8
$P_{\text{log-rank}}$	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<i>Объем лимфодиссекции</i>				
D1, $n=151$	51,0±4,1	68,9±4,1	65,7±4,2	67,5±4,2
D2, $n=929$	56,8±1,6	67,2±1,6	63,2±1,7	65,0±1,6
$P_{\text{log-rank}}$	0,04	0,826	0,551	0,519

Примечания:

При расчете показателей ВСД в качестве события учитывалось развитие МПД как изолированное, так и в комбинации с ОЛГМ;

* – комбинированные гастрэктомия / субтотальная резекция желудка;

** – проксимальная / дистальная субтотальная резекция желудка;

[#] – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой пациентов, перенесших гастрэктомию, и остальными с поправкой Хольма;

[†] – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой пациентов, перенесших комбинированные операции, и остальными с поправкой Хольма

Ожидаемо худшие результаты лечения с низкими показателями выживаемости и высокой КИ прогрессирования РЖ отмечены в группе пациентов, перенесших

комбинированные операции, и обусловлены как более распространенным опухолевым процессом pT4b, так и более высокой КИ осложнений лечения у данных паци-

ентов в сравнении с когортой, в которой были выполнены стандартные операции (таблица 1, 2):

1) более распространенный опухолевый процесс, по поводу которого, как правило, выполняется ГЭ (в сравнении с СРЖ), а также комбинированные операции, следствием чего явилось более частое развитие прогрессирования опухолевого процесса, КИ которого составила соответственно $42,3 \pm 2,7\%$ и $55,6 \pm 4,9\%$, превысив аналогичный показатель после СРЖ – $25,6 \pm 1,7$ ($p_{\text{Gray}} < 0,001$);

2) более высокая частота осложнений и связанная с ними КИ летальных исходов от осложнений лече-

ния после выполнения ГЭ и комбинированных операций – $3,6 \pm 1,0\%$ и $4,7 \pm 2,1\%$ соответственно, в сравнении с СРЖ – $11,0 \pm 1,2\%$ ($p_{\text{Gray}} = 0,006$).

Ранее аналогичная зависимость выживаемости от объема выполненной операции была описана J. Deng et al. (2015) [12] и F.F. Chen et al. (2016) [13].

Детальный анализ структуры прогрессирования позволил установить, что основной причиной, оказавшей негативное влияние на отдаленные результаты лечения после выполнения комбинированных операций, было увеличение КИ МПД (таблица 2).

Таблица 2 – Пятилетняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанной с прогрессированием опухолевого процесса, в группах с различным типом операции

Тип операции	Пятилетняя кумулятивная инцидентность (%±SE)			
	МПД	ОЛГМ	МПД+ОЛГМ	летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения
Гастрэктомия, n=334	$21,6 \pm 2,3^*$	$11,4 \pm 1,7$	$9,3 \pm 1,6^{* \ddagger}$	$13,5 \pm 1,9$
Комбинированные операции*, n=107	$36,8 \pm 4,7^\dagger$	$9,4 \pm 2,8$	$9,4 \pm 2,9$	$15,0 \pm 3,5$
Субтотальная резекция желудка**, n=639	$11,1 \pm 1,2$	$9,1 \pm 1,1$	$5,0 \pm 0,9$	$12,4 \pm 1,3$
p_{Gray}	<0,001	0,657	0,022	0,757

Примечания:

* – комбинированные гастрэктомия / субтотальная резекция желудка;

** – проксимальная / дистальная субтотальная резекция желудка;

– статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой пациентов, перенесших гастрэктомию, и остальными;

† – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой пациентов, перенесших комбинированные операции, и остальными группами;

‡ – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой пациентов, перенесших гастрэктомию, и группой после субтотальной резекции желудка

Последнее может быть объяснено более интенсивной диссеминацией опухолевых клеток в полости брюшины в случае выполнения комбинированных операций в сравнении со стандартными, что обусловлено не только более интенсивной диссеминацией клеток с поверхности опухоли, но и диссеминацией клеток из метастатически измененных регионарных лимфоузлов. Таким образом, объем проведенного хирургического лечения позволяет сориентироваться в отношении возможного варианта

прогрессирования РЖ, в частности МПД, и может быть использован при оценке вероятности прогрессирования.

Сравнение групп с различным объемом ЛД не выявило статистически значимых различий в функциях выживаемости и КИ прогрессирования (таблица 1, 3), что соответствует литературным данным, согласно которым нет четкой взаимосвязи между увеличением объема ЛД и частотой развития прогрессирования РЖ, в частности, МПД [14].

Таблица 3 – Пятилетняя кумулятивная инцидентность неблагоприятных событий в группах с различным объемом лимфодиссекции

Объем лимфодиссекции	Пятилетняя кумулятивная инцидентность (%±SE)		
	прогрессирование рака желудка	летальных исходов от осложнений лечения	летальных исходов от неонкологической патологии
D1, n=151	$29,8 \pm 3,7$	$4,6 \pm 1,7$	$16,6 \pm 3,0$
D2, n=929	$34,3 \pm 1,6$	$1,9 \pm 0,5$	$9,6 \pm 1,0$
Критерий Грея	0,229	0,331	0,002

Обращает внимание статистически значимое увеличение КИ летальных исходов от неонкологической патологии в группе пациентов с ЛД D1, что объясняется выполнением данного сокращенного объема ЛД у пациентов с сопутствующей патологией, которая зачастую носит конкурирующий характер в сравнении с основным заболеванием.

Однако при оценке КИ рассматриваемых вариантов прогрессирования в группах pN+ и pN0 увеличение КИ МПД у пациентов с поражением регионарных лимфоколлекторов вне зависимости от варианта выполненной ЛД (таблица 5), что под-

тверждает результаты ряда исследований, продемонстрировавших возможность увеличения частоты МПД при условии выполнения ЛД у пациентов с pN+ и при отсутствии адъювантной интраперитонеальной химиотерапии [4, 15].

Таким образом, развитие МПД зависит не от варианта выполненной ЛД (D1 или D2), а от наличия метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов, когда выполнение ЛД (в качестве обязательного компонента радикального лечения) становится причиной интраоперационной диссеминации опухолевых клеток.

Таблица 5 – Пятилетняя кумулятивная инцидентность вариантов прогрессирования рака желудка и случаев летальности, не связанной с раком желудка, в группах с различным объемом лимфодиссекции

Объем лимфодиссекции, состояние регионарных лимфоузлов pN	Пятилетняя кумулятивная инцидентность (%±SE)			
	МПД	ОЛГМ	МПД+ОЛГМ	летальные исходы от неонкологической патологии и осложнений лечения
D1–pN0, n=96	8,3±2,8*†	8,3±2,8	0	19,8±4,1***
D2–pN0, n=488	9,4±1,3‡	3,9±0,9‡	3,1±0,8‡	11,7±1,5
D1–pN1-3, n=55	29,1±6,2**	20,0±5,5	1,8±1,8	23,6±5,8§
D2–pN1-3, n=441	27,3±2,1	15,5±1,7	11,1±1,5	11,6±1,5
p _{Gray}	<0,001	<0,001	<0,001	0,002

Примечания:

* – при попарных сравнения группы D1– pN0 и D2–pN0 не различаются;

** – при попарных сравнения группы D1–pN1-3 и D2–pN1-3 не различаются;

† – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой D1–pN0 и группами D1–pN1-3, D2–pN1-3;

‡ – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой D2–pN0 и группами D1–pN1-3, D2–pN1-3;

*** – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой D1–pN0 и группой D2–pN1-3;

§ – статистически значимые различия при post-hoc парных сравнениях между группой D1–pN1-3 и группой D2–pN1-3

В связи с вышеизложенным при оценке вероятности МПД во внимание должен быть принят как объем проведенного хирургического лечения, так и наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов (pN+). Последнее может быть сопряжено с такими характеристиками опухолевого процесса как инфильтративная форма роста первичной опухоли, некогезивный вариант аденокарциномы, субтотальное поражение желудка и т.д., то есть при разработке прогностических моделей необходим комплексный учет ряда потенциальных предикторов неблагоприятного прогноза.

Обсуждение: Традиционный для онкологических исследований анализ показателей выживаемости свидетельствует о недостаточной его информативности для уточнения влияния отдельных факторов, в частности, объема проведенной операции и ЛД, на структуру прогрессирования РЖ, включая отдельные его варианты. Обусловлено это отсутствием возможности разграничения случаев летальности, не связанных с основным заболеванием (в данном случае с РЖ), например, при расчете показателей ОВ. Второй причиной недостаточной информативности является отсутствие возможности разграничения конкретных вариантов прогрессирования, предполагающее учет возникновения различных локализаций метастазов, в частности, МПД.

Проведенный в данном исследовании анализ конкурирующих рисков позволил определить кумулятивную инцидентность различных вариантов прогрессирования РЖ, определив более точную картину факторов (в данном случае объема операции и ЛД), ответственных за развитие того или иного варианта прогрессирования, и отделив их от летальности, не связанной с прогрессированием РЖ. Установлено, что основным вариантом прогрессирования, определяющим неблагоприятный прогноз после выполнения радикальных операций, как в стандартном, так и в комбинированном варианте, является развитие МПД, КИ которой превалирует в структуре прогрессирования. Оценка влияния объема хирургического лечения на частоту МПД после лечения РЖ неоднозначна по данным литературы. В частности, по данным Kang L.-Y. и соавт. (2013) [16] различий в количестве случаев диссеминированного поражения брюшины в отдаленные сроки после стандартных радикальных и комбинированных операций отмече-

но не было. Результаты нашего исследования, напротив, продемонстрировали высокую частоту МПД, занимающей лидирующие позиции в структуре случаев прогрессирования РЖ после выполнения комбинированных операций. Также отмечено, что количество случаев МПД в динамике наблюдения определяется не вариантом выполненной ЛД, а наличием метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов. Последнее требует обязательного применения адъювантной интраперитонеальной химиотерапии, направленной на элиминацию опухолевых клеток, диссеминированных в полости брюшины.

Таким образом, результаты анализа кумулятивной инцидентности вариантов прогрессирования РЖ свидетельствуют о том, что хирургический метод лечения при выходе опухолевого процесса за пределы желудка является относительно радикальным из-за высокой вероятности развития метастазов, наиболее частым вариантом которых является МПД. Все вышесказанное обосновывает необходимость разработки и использования адъювантного лечения (например, интраперитонеальной химиотерапии), направленного на предотвращение формирования канцероматоза в отдаленные сроки после радикальной операции. При этом более рациональным для дополнения стандартного объема лечебных мероприятий интраперитонеальной химиотерапией является индивидуальный подход с оценкой вероятности развития МПД на основании имеющихся у пациента предикторов возможного прогрессирования РЖ, в качестве которых могут выступать, в том числе и объем выполненного хирургического лечения, а также клинко-морфологические особенности опухолевого процесса (pN+ и ассоциированные с ним морфологические характеристики первичной опухоли).

Закключение:

1. Общепринятый подход с оценкой показателей выживаемости не позволяет определить влияние объема проводимого хирургического лечения на характер прогрессирования опухолевого процесса, что определяет целесообразность использования подхода на основании оценки кумулятивной инцидентности конкурирующих событий, в качестве которых для местнораспространенного РЖ могут выступать метастазная перитонеальная диссеминация и/или её комбинация с

отдаленными лимфогематогенными метастазами, летальные исходы от осложнений лечения и летальные исходы от сопутствующей патологии.

2. Распространенный опухолевый процесс, требующий выполнения комбинированных операций, обуславливает статистически значимое увеличение 5-летней кумулятивной инцидентности прогрессирования ($55,6 \pm 4,9\%$) в сравнении со стандартным радикальным лечением (после ГЭ $42,3 \pm 2,7\%$, после СРЖ $25,6 \pm 1,7\%$), в том числе увеличение 5-летней КИ метастазной перитонеальной диссеминации в изолированном варианте (после комбинированных операций – $36,8 \pm 4,7\%$ и после стандартных ГЭ и СРЖ – $21,6 \pm 2,3\%$ и $11,1 \pm 1,2\%$, соответственно; $p_{\text{Gray}} < 0,001$) и при сочетании с отдаленными лимфогематогенными метастазами другой локализации (после комбинированных операций – $9,4 \pm 2,9\%$ и после стандартных ГЭ и СРЖ – $9,3 \pm 1,6\%$ и $5,0 \pm 0,9\%$, соответственно; $p_{\text{Gray}} = 0,022$).

3. Вариант выполненной лимфодиссекции не влияет на кумулятивную инцидентность прогрессирования рака желудка, которая составляет после ЛД D1 $29,8 \pm 3,7\%$, после D2 – $34,3 \pm 1,6\%$ ($p = 0,229$), в том числе на кумулятивную инцидентность метастазной перитонеальной диссеминации, составляющую после D1 и D2 диссекций $15,9 \pm 3,0\%$ и $17,0 \pm 1,2\%$, соответственно ($p = 0,530$).

4. Наличие метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов обуславливает более частое развитие прогрессирования опухолевого процесса как при выполнении D1, так и при выполнении D2 диссекции, при этом 5-летняя кумулятивная инцидентность прогрессирования для ЛД D1 и D2 составляет для пациентов с pN1-3 $52,7 \pm 6,9\%$ и $53,9 \pm 2,4\%$, соответственно, превышая аналогичные показатели для пациентов с pN0 – $16,7 \pm 3,8\%$ и $16,6 \pm 1,7\%$ ($p_{\text{Gray}} < 0,001$), в том числе КИ МПД после ЛД D1 – с $8,3 \pm 2,8\%$ при pN0 до $29,1 \pm 6,2\%$ при pN1-3 ($p_{\text{Gray}} < 0,05$) и после ЛД D2 – с $9,4 \pm 1,3\%$ при pN0 до $27,3 \pm 2,1\%$ при pN1-3 ($p_{\text{Gray}} < 0,05$).

5. Представляется актуальной разработка прогностических моделей, позволяющих оценить риск развития метастазной перитонеальной диссеминации для индивидуального подхода к определению объема противоопухолевого лечения, направленного на её предупреждение. При оценке вероятности развития МПД целесообразной представляется оценка объема операции и состояния регионарных лимфоколлекторов.

Список использованных источников:

1. Agnes A., Biondi A., Laurino A., Strippoli A., Ricci R., Pozzo C., Persiani R., D'Ugo D. A detailed analysis of the recurrence timing and pattern after curative surgery in patients undergoing neoadjuvant therapy or upfront surgery for gastric cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 122, № 2. – P. 293-305. <https://doi.org/10.1002/jso.25959>

2. Aoyama T., Yoshikawa T., Hayashi T., Kuwabara H., Mikayama Y., Ogata T., Cho H., Tsuburaya A. Risk factors for peritoneal recurrence in stage II/III gastric cancer patients who received S-1 adjuvant chemotherapy after D2 gastrectomy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 1568-1574. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2158-5>

3. Соломенный С.В., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р., Мингазимов Р.С. Анатомические предпосылки развития и особенности течения канцероматоза брюшины // *Ульян. мед. журн.* – 2016. – № 3. – С. 91-99 [Solomennyy S.V., Gancev K.SH., Kzyrgalin S.H.R., Minigazimov R.S. Anatomicheskie predposylki razvitiya i osobennosti techeniya kanceromatoza bryushiny // *Ulyan. med. zhurn.* – 2016. – № 3. – С. 91-99 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/anatomicheskie-predposylki-razvitiya-i-osobennosti-techeniya-kanceromatoza-bryushiny/viewer>

4. Ревтович М.Ю. Оценка статуса метилирования гена RECK при прогнозировании метастазной перитонеальной диссеминации у пациентов с резектабельным раком желудка // *Евразийский онколог. журн.* – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 40-48 [Ryvovich M.YU. Ocenka statusa metilirovaniya gena RECK pri prognozirovani metahronnoj peritoneal'noj disseminacii u pacientov s rezektabel'nym rakom zheludka // *Evrasijskij onkolog. zhurn.* – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 40-48 (in Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=45599483>

5. Takebayashi K., Murata S., Yamamoto H., Ishida M., Yamaguchi T., Kojima M., Shimizu T., Shiomi H., Sonoda H., Naka S., Mekata E., Okabe H., Tani T. Surgery-induced peritoneal cancer cells in patients who have undergone curative gastrectomy for gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 1991-1997. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3525-9>

6. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями: утв. 11 марта 2012 года, № 258 [Prikaz Ministerstva zdravooxraneniya Respubliki Belarus'. Algoritmy diagnostiki i lecheniya bol'nyx zlokachestvennymi novoobrazovaniyami: utv. 11 marta 2012 goda, № 258]

7. Japanese gastric cancer association. Japanese classification of gastric carcinoma // *Gastric Cancer.* – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 101-112. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0041-5>

8. Fine J.P., Gray R.J. A proportional hazards model for the sub-distribution of a competing risk // *J. Amer. Stat. Assoc.* – 1999. – Vol. 94(446) – P. 496-509. <https://doi.org/10.2307/2670170>

9. Kuk D., Varadhan R. Model selection in competing risks regression // *Stat. Med.* – 2013. – Vol. 32, № 18. – P. 3077-3088. <https://doi.org/10.1002/sim.5762>

10. cmprsk: Subdistribution Analysis of Competing Risks. R package version 2.2-7. <http://CRAN.R-project.org/package=cmprsk>. 18.11.2022

11. Kuznetsova A., Bruun Brockhoff P., Haubo Bojesen Christensen R. lmerTest: tests in linear mixed effects models. R package version 2.0-29. [Electronic resource]. – 2015. <http://CRAN.R-project.org/package=lmerTest>

12. Deng J., Zhang R., Pan Y., Ding X., Cai M., Liu Y., Liu H., Bao T., Jiao X., Hao X., Liang H. Tumor size as a recommendable variable for accuracy of the prognostic prediction of gastric cancer: a retrospective analysis of 1,521 patients // *Annals of Surgical Oncology.* – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 565-572. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4014-x>

13. Chen F.F., Huang D.D., Lu J.X., Zhou C.J., Zhuang C.L., Wang S.L., Shen X., Yu Z., Chen X.L. Feasibility of total gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer and predictive factors for its short- and long-term outcomes // *J. of Gastrointestinal Surgery.* – 2016. – Vol. 20, № 3. – P. 521-530. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-3059-x>

14. De Manzoni G., Roviello F., Siquini W. Surgery in the multimodal management of gastric cancer. – Milan: Springer Milano, 2012. – 266 p. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-2318-5>

15. Ilhan E., Alemdar A., Ureyen O., Bas K. The Importance of Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage as a Promising Method in Patients with Gastric Cancer Showing Positive Peritoneal Cytology Without Overt Peritoneal Metastasis and Other Therapeutic Approach // *J. Invest. Surg.* – 2017. – Vol. 30, № 5. – P. 318-324. <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1247930>

16. Kang L.Y., Mok K.T., Liu S.I., Tsai C.C., Wang B.W., Chen I.S., Chen Y.C., Chang B.M., Chou N.H. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion // *J. of the Chinese Med. Assoc.* – 2013. – Vol. 76, № 8. – P. 425-431. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2013.04.004>

АНДАТПА

ОПЕРАЦИЯ МЕН ЛИМФОДИСЕКЦИЯ КӨЛЕМІНІҢ АСҚАЗАН ҚАТЕРЛІ ІСІГІНДЕГІ МЕТАХРОНДЫ ПЕРИТОНЕАЛЬДІ ДИССЕМИНАЦИЯНЫҢ ДАМУЫНА ӘСЕРІ

М.Ю. Ревтович¹, О.В. Красько², А.В. Иванов³

¹«Беларусь медициналық жоғары оқу орнынан кейінгі білім академиясы» мемлекеттік білім беру мекемесі, Минск, Беларусь;

²«Беларусь Ұлттық Ғылым академиясының біріккен информатика мәселелері институты» мемлекеттік мекеме, Минск, Беларусь;

³«Н.Н. Александров атындағы Беларусь Ұлттық Онкологиялық орталығы» мемлекеттік мекеме, Минск, Беларусь

Өзектілігі: Метахронды перитонеальді диссеминация асқазан қатерлі ісігінің прогрессиясының құрылымындағы жетекші факторлардың бірі, бұл оны түбегейлі емдеу нәтижелерін айтарлықтай нашарлатады. Перитонеум қуысындағы ісік жасушаларының

таралу процестері көбінесе хирургиялық емдеу процесінде басталады, олардың метакхронды перитонеальді диссеминация дамуына әсерін бағалау маңызды.

Зерттеудің мақсаты – түбегейлі операция мен лимфодиссекция көлемінің асқазан қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда метакхронды перитонеальді диссеминацияның дамуына әсерін бағалау.

Әдістері: Орындалған операция көлеміне байланысты өңешке ауыспай (ерлер 647, әйелдер 433) асқазан обрына (pT1-4N0-3M0) түбегейлі операция жасалған 1080 пациенттің (асқазанның проксимальды/дистальды субтотальды резекциясы, $n=639$ / гастрэктомия, $n=334$) түбегейлі хирургиялық емдеу нәтижелеріне талдау жүргізілді; стандартты/аралас операция, $n=973/107$ және орындалатын лимфодиссекция көлемі – D1 ($n=151$) немесе D2 ($n=929$). Сондай-ақ, өмір сүру деңгейі (Каплан-Мейердің көбейту әдісі), шоғырланымдық инциденттің – метакхронды перитонеальді диссеминация, басқа локализацияның метастаздары, асқазан қатерлі ісігімен байланысты емес өлім жағдайлары (бәсекелес тәуекелдерді талдау) бағаланды.

Нәтижелері: Стандартты түбегейлі емдеумен салыстырғанда (гастрэктомиядан кейін $42,3 \pm 2,7\%$, асқазанның субтотальды резекциясынан кейін $25,6 \pm 1,7\%$) шоғырланымдық прогрессия инцидентінің статистикалық маңызды өсуі ($55,6 \pm 4,9\%$) анықталды, оның ішінде оқшауланған нұсқадағы метакхронды перитонеальді диссеминацияның шоғырланымдық инцидентінің жоғарылауы (аралас операциялардан кейін $36,8 \pm 4,7\%$, стандартты гастрэктомиядан және асқазанның субтотальды резекциясынан кейін сәйкесінше $21,6 \pm 2,3\%$ және $11,1 \pm 1,2\%$ ($p_{\text{Gray}} < 0,001$)) және біріктірілген кезде метакхронды перитонеальді диссеминация, басқа локализацияның алыс лимфогематогендік метастаздарымен (аралас операциялардан кейін $9,4 \pm 2,9\%$, стандартты гастрэктомия және асқазанның субтотальды резекциясы кейін сәйкесінше $9,3 \pm 1,6\%$ және $5,0 \pm 0,9\%$, ($p_{\text{Gray}} = 0,022$)) құрайды. Лимфа түйіндерінде метастатикалық зақымдануының болуы D1 лимфодиссекциясынан кейінгі метакхронды перитонеальді диссеминацияның шоғырланымдық инцидентінің $8,3 \pm 2,8\%$ -нен ($pN0$) $29,1 \pm 6,2\%$ -ге дейін ($pN1-3$) ($p_{\text{Gray}} < 0,05$) және D2 лимфодиссекциясынан кейін $9,4 \pm 1,3\%$ -дан ($pN0$) жоғарылауына әкелді. $27,3 \pm 2,1\%$ -ге дейін ($pN1-3$) ($p_{\text{Gray}} < 0,05$).

Қорытынды: Даму ықтималдығын бағалау кезінде метакхронды перитонеальді диссеминация операция көлемін және аймақтық лимфа түйіндерінің жағдайын бағалау ұсынылады. Қолданылған лимфодиссекция процедурасы метакхронды перитонеальді диссеминацияның дамуын қоса алғанда, асқазан қатерлі ісігінің дамуының жиынтық жиілігіне әсер етпеді.

Түйінді сөздер: асқазан қатерлі ісігі, метакхронды перитонеальді диссеминация, шоғырланымдық инцидент, хирургиялық емдеу.

ABSTRACT

THE EFFECT OF THE EXTENT OF SURGERY AND LYMPH NODE DISSECTION ON THE DEVELOPMENT OF METACHRONOUS PERITONEAL DISSEMINATION IN GASTRIC CANCER

M.Yu. Reutovich¹, O.V. Krasko², A.V. Ivanov³

¹State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education» Minsk, Belarus;

²United Institute of Informatics Problems, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus;

³N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus

Relevance: Metachronous peritoneal dissemination (MPD) is among the top factors in the structure of gastric cancer (GC) progression, considerably worsening radical surgery outcomes. Since cancer cell dissemination in the peritoneal cavity is often triggered during surgery, assessing its role in MPD development is important.

The study aimed to assessment of the effect of the extent of radical surgery and lymph node dissection on the MPD development in radically operated gastric cancer patients.

Methods: The results of radical surgery performed on 1080 patients with gastric cancer (pT1-4N0-3M0) without spreading to the esophagus were assessed (647 males and 433 females) depending on the extent of surgical treatment (proximal/distal subtotal gastric resection (SGR), $n=639$ / gastrectomy (GE), $n=334$; standard/combined surgery, $n=973/107$) and the extent of lymph node dissection (LD) – D1 ($n=151$) or D2 ($n=929$). Also assessed were survival rates (Kaplan-Meier multiplier estimation method), cumulative incidence (CI) of competing events – MPD, metastases of other localizations, and mortality cases unrelated to gastric cancer (competing risks analysis).

Results: The analysis showed a statistically significant increase in the cumulative incidence of GC progression after combined operations ($55,6 \pm 4,9\%$) as compared with the standard radical treatment (GE – $42,3 \pm 2,7\%$, SGR – $25,6 \pm 1,7\%$, respectively), including an increase in MPD CI in each of applied surgical procedures (respectively after combined operations – $36,8 \pm 4,7\%$; after standard GE – $21,6 \pm 2,3\%$ and SGR – $11,1 \pm 1,2\%$ ($p_{\text{Gray}} < 0,001$)). In the event of the presence of lymphohematogenous metastases of other localizations, the relevant figures were $9,4 \pm 2,9\%$ after combined operations, after standard GE and SGR – $9,3 \pm 1,6\%$, $5,0 \pm 0,9\%$ respectively ($p_{\text{Gray}} = 0,022$). The presence of lymph node metastases led to an increase in MPD CI after LD D1 from $8,3 \pm 2,8\%$ ($pN0$) to $29,1 \pm 6,2\%$ ($pN1-3$) ($p_{\text{Gray}} < 0,05$), those after LD D2 increased from $9,4 \pm 1,3\%$ ($pN0$) to $27,3 \pm 2,1\%$ ($pN1-3$) ($p_{\text{Gray}} < 0,05$).

Conclusion: It is advisable to assess the extent of the planned surgical treatment and the condition of local lymph nodes when evaluating the probability of MPD development. The applied lymph dissection procedure did not affect the cumulative incidence of GC progression, including MPD development.

Keywords: gastric cancer, metachronous peritoneal dissemination (MPD), cumulative incidence, surgical treatment.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено за счет средств республиканского бюджета Республики Беларусь.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Ревтович М.Ю., Иванов А.В.; научный дизайн – Ревтович М.Ю., Краско О.В., Иванов А.В.; исполнение заявленного научного исследования – Ревтович М.Ю., Краско О.В., Иванов А.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Ревтович М.Ю., Краско О.В., Иванов А.В.; создание научной статьи – Ревтович М.Ю., Краско О.В., Иванов А.В.

Сведения об авторах:

Ревтович Михаил Юрьевич (корреспондирующий автор) – д.м.н, доцент, профессор кафедры онкологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь, тел. +375447712330, e-mail: mihail_revtovich@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-7202-6902;

Краско Ольга Владимировна – к.тех.наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Объединенный институт проблем информатики Национальной Академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь, тел. +375297078803, e-mail: krasko@newman.bas-net.by, ORCID ID: 0000-0002-4150-282X;

Иванов Андрей Владимирович – аспирант Республиканского научно-практического центра им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь, тел. +375291627105, e-mail: tennis5000@rambler.ru, ORCID ID: 0009-0005-1288-2121.

Адрес для корреспонденции: Ревтович М.Ю., Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра онкологии, ул. П. Бровки 3/3, Минск 220013, Республика Беларусь.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВНУТРИБРЮШИННОЙ АЭРОЗОЛЬНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПОД ДАВЛЕНИЕМ (PIRAC) ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ С ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ В ТАДЖИКИСТАНЕ

М.М. ХОДЖИЕВА^{1,2}

¹ГУ «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения,
Душанбе, Республика Таджикистан;

²ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», Душанбе, Республика Таджикистан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак яичников (РЯ) является самой агрессивной формой среди всех нозологий органов женской репродуктивной системы. Более чем 75% женщин выявляются на поздних стадиях, и около 60% на момент постановки диагноза имеют метастазы в другие органы. Системная химиотерапия (СХТ) имеет ограниченное влияние на брюшину и высокую частоту побочных эффектов. Существует потребность в более эффективных подходах для продления выживаемости и сохранения качества жизни за счет уменьшения симптомов заболевания и побочных эффектов терапии, особенно для стран с ограниченными ресурсами здравоохранения.

Цель исследования – оценить предварительные результаты применения внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIRAC) у больных раком яичников с перитонеальными метастазами (РЯПМ).

Методы: Исследованы 18 женщин с РЯПМ, находившихся на обследовании и лечении в Республиканском онкологическом научном центре в 2022-2023гг. со стадией заболевания T3a-cN0M0 (FIGO). Пациентки были распределены на 2 группы: первая группа – 6 пациенток, которым на первом этапе удалось выполнить циторедукцию + PIRAC, и вторая группа – 12 пациенток, которым на 1м этапе была проведена эксплоративная лапаротомия + биопсия + PIRAC. Пациентки обеих групп получали по 2 курса СХТ с последующим повторением PIRAC. В качестве СХТ применялась схема таксаны+платиносодержащие препараты, в процессе PIRAC – цисплатин или карбоплатин с доксорубицином. В целом каждая пациентка получила по 2 сеанса PIRAC и от 4 до 6 курсов СХТ с циторедуктивной операцией (ЦО). Всем больным проведено комплексное лабораторное, цитологическое, гистологическое и инструментальные методы обследование, а также лапароскопический контроль с переоценкой индекса перитонеального канцероматоза (PCI) по методу Sugarbaker P.H. (2010) и повторной биопсией брюшины.

Результаты: Применение ЦО+PIRAC на первом этапе позволило нивелировать симптомы перитонеального канцероматоза (ПК), добиться полного рентгенологического ответа в 12(67%) случаях, полного морфологического ответа в виде полной регрессии в 44%, умеренного ответа в 39% случаев.

Заключение: Показана эффективность применения PIRAC с циторедуктивным компонентом на первом этапе в комбинированном лечении РЯПМ, в виде улучшения непосредственных результатов, повышения качества их жизни, сокращения времени пребывания в стационаре. Исследование продолжается.

Ключевые слова: внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIRAC), рак яичников (РЯ), перитонеальный канцероматоз.

Введение: Не нужно напоминать, что рак яичников (РЯ) является самой агрессивной формой среди всех нозологий органов женской репродуктивной системы. Более чем 75% женщин выявляются на поздних стадиях, и около 60% на момент постановки диагноза имеют метастазы в другие органы [1, 2].

РЯ обычно остается локальным и метастазирует путем прямого распространения на соседние органы, или путем отслойки раковых клеток, которые метастазируют путем трансперитонеальной диссеминации во все внутрибрюшинные структуры.

Вторичный рак брюшины возникает из-за метастазирования и является наиболее распространенным раком в брюшной полости. Метастазы, возникающие в результате РЯ, желудка и колоректального рака, связаны с высокими показателями рецидивов и смертности [3].

Лучший подход к лечению рака брюшины из метастазов рака яичников – мультимодальный, включающий хирургический, химиотерапевтический компоненты и таргетную терапию.

Влияние системной химиотерапии (СХТ) на брюшину остается ограниченным из-за плохой васкуляризации и низкой пенетрации. Побочные эффекты после СХТ перитонеальных метастазов относительно часты. Качество жизни у этих пациентов постоянно ухудшается из-за самого заболевания и лекарственной терапии.

Таким образом, существует потребность в более эффективных терапевтических вариантах для продления выживаемости и сохранения качества жизни за счет уменьшения как симптомов самого заболевания, так и побочных эффектов терапии, особенно для стран с ограниченными ресурсами здравоохранения.

Одним из таких подходов является внутрибрюшинная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPAC), предложенная немецкими коллегами в 2011 году. Использование физических свойств газа и давления за счет создания искусственного градиента давления способствует усилению поглощения цитостатиков тканями и их однородному распределению в брюшной полости.

Опираясь на опыт и поддержку российских коллег в применении PIPAC в последние годы при раке желудка, мы также решили внедрить и апробировать данную методику в нашем учреждении больным РЯ [4, 5].

Методика PIPAC осуществима и хорошо переносится, стабилизирует и улучшает качество жизни пациентов даже с терминальными стадиями и может вызывать выраженный лечебный патоморфоз, используя значительно меньшие дозы цитостатических препаратов (до 10% от обычно применяемой дозы), что снижает токсичность, позволяет выписать пациента на следующие сутки после манипуляции, и тем самым сократить экономические затраты. Также есть возможность повторного проведения PIPAC в отличие от циторедуктивной операции (ЦО) и гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии [6-11].

Цель исследования – оценить предварительные результаты применения внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC) у больных раком яичников с перитонеальными метастазами (РЯПМ).

Материалы и методы: Субъектами исследования стали 18 женщин с РЯПМ, находившихся на обследовании и лечении в Республиканском онкологическом научном центре за период с октября 2022 по март 2023 года со степенью распространенности процесса T3a-N0M0 по классификации FIGO.

Исследование показало, что средний возраст пациенток составлял 55 лет, основными жалобами были – болевой синдром, пальпируемая опухоль в животе, увеличение размеров живота и дизурические расстройства (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика больных РЯПМ (n=18)

Параметры	Абс.ч.	%
Средний возраст	55,5±10,5	
ИМТ, кг/м ² (M±m)	27,7±6,5	
Жалобы:		
- Увеличения объема живота	11	61,1
- Боли внизу живота и пояс. области	18	100
- Наличие пальпируемой опухоли	6	33,3
- Боли в эпигастральной области	14	77,8
- Дизурические расстройства	6	33,3
- Запоры	10	55,6
- Выделение из половых путей	2	11,1
- Снижение массы тела	6	44,4

При ультразвуковом исследовании 83% больных имели свободную жидкость в брюшной полости менее 5 литров, в 61% объем опухоли яичника не превышал 5см, в 89% структура опухоли описывалась как гиперэхогенная или смешанного характера (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты УЗ исследования органов брюшной полости и малого таза пациенток с РЯПМ (n=18)

Признаки	Абс.ч.	%
Асцит (количество жидкости):		
- до 5 л	15	83,3
- до 10 л	2	11,1
- более 10 л	1	5,6
Объем опухоли:		
- до 5 см	11	61,1
- до 10 см	3	16,7
- более 10 см	4	22,2
Структура опухоли:		
- тканевая	9	50,0
- жидкостная	2	11,1
- смешанная	7	38,9

Гистологическая структура опухоли в 78% была представлена серозной аденокарциномой с умеренной степенью дифференцировки (рисунок 1).

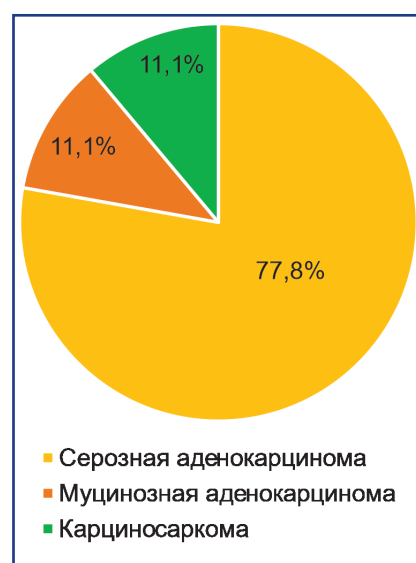


Рисунок 1 – Гистологические варианты опухолей яичников пациенток с РЯПМ (n=18)

Степень дифференцировки опухоли в 11(61,1%) случаях оценивалась как G2, и как G3 в 7 (38,9%) случаях.

Оценивая степень распространенности опухоли согласно классификации FIGO, половина больных имели T3aN0M0 стадию, 33% – T3cN0M0, и оставшаяся доля (16,7%) приходилась на T3bN0M0.

Дизайн исследования: Пациентки были распределены на 2 группы: первая группа – 6 пациенток, которым на первом этапе удалось выполнить ЦО + PIPAC, и вторая группа – 12 пациенток, которым на первом этапе была проведена эксплоративная лапаротомия, биопсия + PIAC. Далее пациентки обеих групп получали по 2 курса СХТ с последующим повторением PIPAC. В качестве СХТ применялась схема таксаны+платино-содержащие препараты, в процессе PIPAC – цисплатин или карбоплатин с доксорубицином. В целом каждая пациентка получила по 2 сеанса PIPAC и от 4 до 6 курсов СХТ с ЦО. Всем больным проведено комплексное лабораторное (включая онкомаркеры), цитологическое, гистологическое и инструментальное обследование, а также лапароскопический контроль с переоценкой индекса перитонеального канцероматоза (PCI) по методу Sugarbaker P.H. (2010) [12] (рисунки 2, 3).

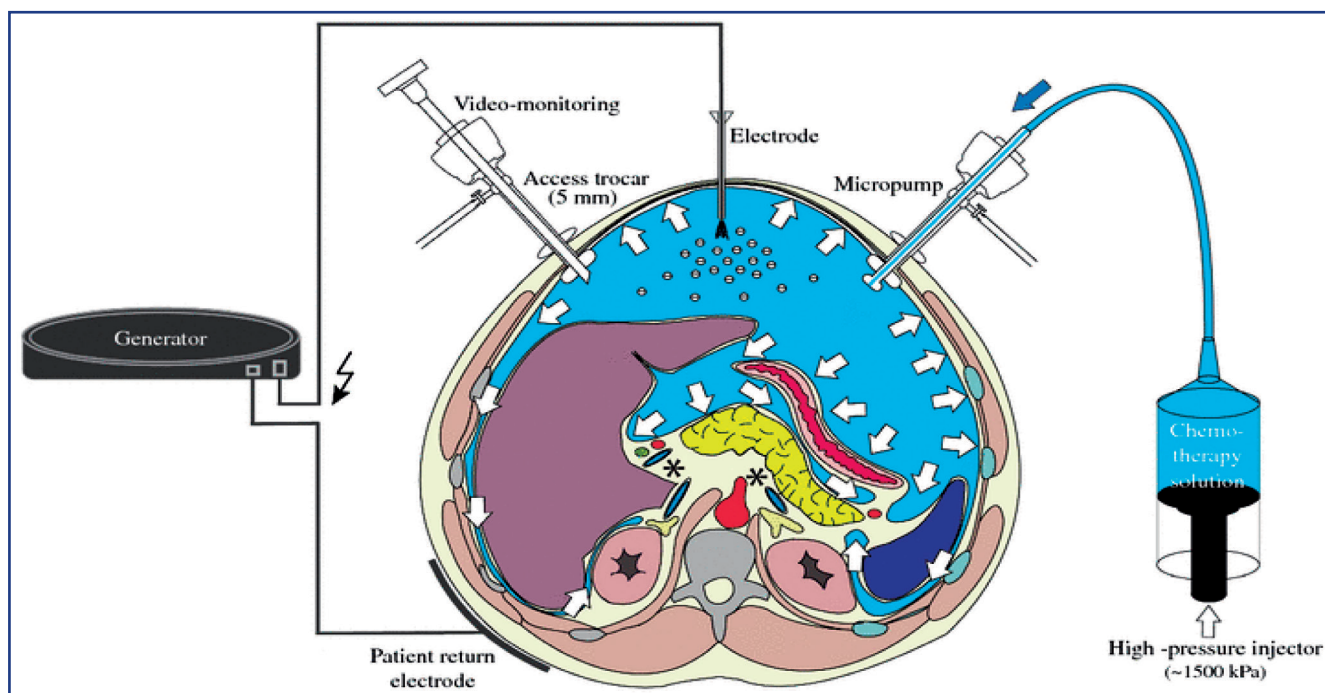


Рисунок 2 – Схематическое изображение методики выполнения PIPAC [12]

Индекс перитонеального канцероматоза			
Зона	Балл	Баллы	Определение
		LS0	Нет элементов опухоли
0 Центр		LS1	Образования до 5 мм
1 Правый купол диафрагмы		LS2	Образования до 25 мм
2 Эпигастрий		LS3	Более 25 мм или сливные
3 Левый купол диафрагмы			
4 Левый латеральный канал			
5 Левая подвздошная область			
6 Малый таз			
7 Правая подвздошная область			
8 Правый латеральный канал			
9 Проксимальная часть тощей кишки			
10 Дистальная часть тощей кишки			
11 Проксимальная часть подвздошной кишки			
12 Дистальная часть подвздошной кишки			
PCI			

Рисунок 3 – Шкала оценки индекса ПК по Sugarbaker P.H. (2010) [12]

Результаты: В ходе проведенного исследования за 6 месяцев 2022-2023 гг. нам удалось выполнить на первом этапе ЦО с одномоментным проведением PIPAC – в 9 (50%) случаях. Остальным пациенткам в виду технических сложностей и распространенности процесса на первом этапе выполнялась лишь диагностическая лапаротомия+биопсия+PIPAC (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты хирургического лечения больных с РЯПМ

Хирургические вмешательства	Абс.ч.	%
Циторедукция:		
- Оптимальная	9	50
- Субоптимальная	5	27,8
- Неоптимальная	4	22,2

Субъективная оценка пациентов после перенесенного комбинированного лечения показала нивелирование симптомов, связанных с перитонеальным канцероматозом (рисунок 4).

Лабораторные показатели также продемонстрировали выраженное снижение онкомаркеров Ca-125 и HE4 (таблица 4).

При оценке эффективности лечения после 2 процедуры PIPAC по системе RECIST полный рентгенологический ответ был достигнут в 12(67%) случаях, а прогрессия была отмечена лишь в одном случае.

Оценка морфологического ответа показала, что полная регрессия с отсутствием раковых клеток имела место в 44%, умеренный ответ был получен в 39% случаев, и незначительный ответ в 17%. случаев отсутствия морфологического ответа на терапию выявлено не было (таблица 5).

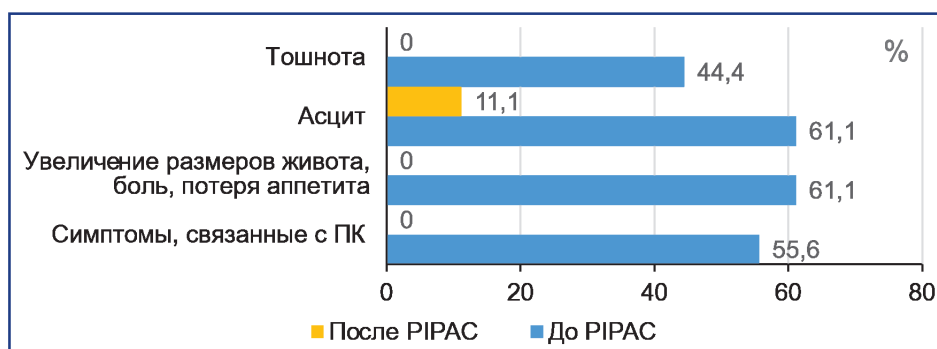


Рисунок 4 – Динамика выраженности симптомов перитонеального канцероматоза до и после PIPAC

Таблица 4 – Лабораторные показатели онкомаркеров Ca125 и HE4 до и после 2 сеансов PIPAC

Показатели	До PIPAC	После PIPAC
Ca125, Me(1q-3q)	595,58 (55-2000)	15,4 (12,9-59)
HE4, Me(1q-3q)	222,5 (46-372)	77,7 (44,9-153)

Таблица 5 – Рентгенологические и морфологические ответы после 2 сеансов PIPAC

Ответ по шкале RECIST	Абс.ч.	%
Рентгенологический ответ:		
Польный ответ	12	66,7
Частичный ответ	3	16,7
Стабилизация	2	11,1
Прогрессия	1	5,6
Морфологический ответ:		
PRGS 1 (полная регрессия с отсутствием опухолевых клеток)	8	44,4
PRGS 2 (умеренный гистологический ответ с признаками регрессии, преобладают остаточные опухолевые клетки)	7	38,9
PRGS 3 (незначительный гистологический ответ с преобладанием остаточных опухолевых клеток над регрессивными признаками)	3	16,7

Обсуждение: Таким образом, полученные нами предварительные данные показали, что PIPAC безопасен и эффективен для лечения рака брюшины из метастазов РЯ, что воодушевляет на продолжение данного исследования в нашей стране.

Исследования также показали, что показатели качества жизни пролеченных по новой методике пациентов выше, чем при традиционной многокурсовой СХТ.

Заключение: Применение разработанных новых подходов в диагностике и комбинированном лечении РЯПМ с применением метода PIPAC с ЦО на первом этапе позволит не только определить эффективность лучевых методов в зависимости от степени распространенности злокачественного процесса, но и улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения данной категории пациентов, повысит качество их жизни, сократит время пребывания в стационаре. Исследование продолжается.

Список использованных источников:

1. Thomakos N., Diakosavvas M., Machairiotis N., Fasoulakis Z., Zarogoulidis P., Rodolakis A. Rare distant metastatic disease of ovarian and peritoneal carcinomatosis: a review of the literature // *Cancers (Basel)*. – 2019. – Vol. 11. – P. 1044. <https://doi.org/10.3390/cancers11081044>
2. Кукубасов Е.К., Сатанова А.Р., Болатбекова Р.О., Калдыбеков Д.Б., Курманова А.А., Бертлеуов О.О. Эпидемиология рака яичников в Казахстане (2013-2018 годы) // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2020. – №56(2). – С. 9-11 [Kukubasov E.K., Satanova A.R., Bolatbekova R.O., Kaldybekov D.B., Kurmanova

A.A., Bertleuov O.O. *Jepidemiologija raka jaichnikov v Kazahstane (2013-2018 gody) // Onkologija i radiologija Kazahstana*. – 2020. – №56(2). – С. 9-11. (in Russ.)] <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2020-2-56-9-11>

3. Anwar A., Kasi A. *Peritoneal Cancer*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562138/>

4. Захаренко А.А., Намха А.С., Беляев М.А., Трушин А.А., Заичев Д.А., Тен О.А., Ковальчук Ю.П., Блюм Н.М., Яковлева М.В., Багненко С.Ф. Экспериментальное обоснование максимально эффективного режима лапароскопической аэрозольной внутривнутрибрюшинной химиотерапии (PIPAC) // *Вопр. Онкол.* – 2017. – №63(3). – С. 490-496 [Zaharenko A.A., Natha A.S., Beljaev M.A., Trushin A.A., Zajcev D.A., Ten O.A., Koval'chuk Ju.P., Bljum N.M., Jakovleva M.V., Bagnenko S.F. Jeksperimental'noe obosnovanie maksimal'no jeffektivnogo rezhima laparoskopicheskoj ajerozol'noj vnutribryushinnoj himioterapii (PIPAC) // *Vopr. Onkol.* – 2017. – №63(3). – С. 490-496 (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnoe-obosnovanie-maksimalno-jeffektivnogo-rezhima-laparoskopicheskoj-aerozol'noj-vnutribryushinnoj-himioterapii-pipac>

5. Захаренко А.А., Беляев М.А., Вerveкин И.В., Багненко С.Ф. Применение метода интраоперационной внутривнутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) в комплексном лечении местнораспространенного рака желудка с цитологически-негативными смывами с брюшины: протокол клинического исследования GASPACCO // *Вопр. Онкол.* – 2022. – №68(6). – С. 733-740 [Zaharenko A.A., Beljaev M.A., Vervekin I.V., Bagnenko S.F. Primenenie metoda intraoperacionnoj vnutribryushinnoj ajerozol'noj himioterapii (PIPAC) v kompleksnom lechenii mestnorasprostranennogo raka zheludka s citologicheski-negativnymi smyvami s brjushiny: protokol klinicheskogo issledovaniya GASPACCO // *Vopr. Onkol.* – 2022. – №68(6). – С. 733-740 (in Russ.)] <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-metoda-intraoperatsionnoj-vnutribryushinnoj-aerozol'noj-himioterapii-pipac-v-kompleksnom-lechenii-mestnorasprostranennogo>

6. Somashekhar S.P., Ashwin K.R., Rauthan A., Rohit K.C. Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy vs. intravenous chemotherapy for unresectable peritoneal metastases secondary to platinum resistant ovarian cancer - study protocol for a randomized control trial // *Pleura Peritoneum*. – 2019. – No. 4(1). – P. 20180111. <https://doi.org/10.1515/pp-2018-0111>
7. Mohammad A., Hor M., Baradeiya A.M., Qasim H., Nasr M. Is Pressurized Intraperitoneal Aerosolized Chemotherapy (PIPAC) Effective in Ovarian Cancer with Peritoneal Metastasis? // *Cureus*. – 2022. – No. 14(8). – P. 27837. <https://doi.org/10.7759/cureus.27837>
8. Graversen M., Detlefsen S., Asmussen J., Mahdi B., Fristrup C., Pfeiffer P., Mortensen M.B. Treatment of peritoneal carcinomatosis with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy - PIPAC-OPC2 // *Pleura Peritoneum*. – 2018. – No. 3(2). – P. 20180108. <https://doi.org/10.1515/pp-2018-0108>
9. Alyami M., Gagniere J., Sgarbura O., Cabelguenne D., Villeneuve L., Pezet D., Quenet F., Glehen O., Bakrin N., Passot G. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intra-peritoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management

of unresectable peritoneal carcinomatosis // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2017. – No. 43(11). – P. 2178-2183. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.09.010>

10. Mercier F., Bakrin N., Bartlett D.L., Goere D., Quenet F., Du-mont F., Heyd B., Abboud K., Marolho C., Villeneuve L., Glehen O.; PSOGI Working Group; BIG-RENAPE Working Group. Peritoneal Carcinomatosis of Rare Ovarian Origin Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Multi-Institutional Cohort from PSOGI and BIG-RENAPE // *Ann. Surg. Oncol.* – 2018. – No. 25(6). – P. 1668-1675. <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6464-z>

11. Somashekhar S.P., Ashwin K.R., Yethadka R., Zaveri S.S., Ahuja V.K., Rauthan A., Rohit K.C. Impact of extent of parietal peritoneectomy on oncological outcome after cytoreductive surgery and HIPEC // *Pleura Peritoneum*. – 2019. – No. 4(4). – P. 20190015. <https://doi.org/10.1515/pp-2019-0015>

12. Sugarbaker P.H. Surgical responsibilities in the management of peritoneal carcinomatosis // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – No. 101(8). – P. 713-24. <https://doi.org/10.1002/jso.21484>

АНДАТПА

ТӘЖІКСТАНДА АНАЛЫҚ БЕЗ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ КЕЗІНДЕ ІШПЕРДЕГЕ ТАРАҒАН МЕТАСТАЗДАРҒА ҚҰРСАҚШІЛІК ҚЫСЫМ АРҚЫЛЫ АЭРОЗОЛЬДІ ХИМИОТЕРАПИЯНЫ (PIPAC) ҚОЛДАНУДЫҢ АЛДЫН АЛА НӘТИЖЕЛЕРІ

М.М. Ходжиева^{1,2}

¹«Денсаулық сақтау және халықты әлеуметтік қорғау министрлігінің «Республикалық онкологиялық ғылыми орталығы» ММ, Душанбе, Тәжікстан Республикасы;

²«Тәжікстан Республикасының Денсаулық сақтау саласындағы жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру институты» ММ, Душанбе, Тәжікстан Республикасы

Өзектілігі: Аналық без қатерлі ісігі – әйелдердің ұрпақты болу жүйесі мүшелерінің барлық нозологияларының ішіндегі ең агрессивті түрі. Бұл сырқат әйелдердің 75%-дан астамында кеш сатысында анықталады және диагноз қойылған кезде шамамен 60% басқа органдарға метастаз беріп үлгереді. Жүйелік химиотерапия құрсаққа шектеулі әсер етеді және жанама әсерлердің жоғары жиілігіне иелік етеді. Аурудың белгілері мен терапияның жанама әсерлерін азайту арқылы өмір сүруді ұзарту және өмір сүру сапасын сақтау үшін, әсіресе денсаулық сақтау ресурстары шектеулі елдерге тиімді тәсілдер қолдану қажет.

Зерттеудің мақсаты аналық без қатерлі ісігі кезінде ішпердеге тараған метастаздарға құрсақшылқ қысым арқылы аэрозольді химиотерапияны (PIPAC) қолданудың алдын ала нәтижелерін бағалау.

Әдістері: 2022-2023 жылдары T3a-cN0M0 (FIGO) ауру сатысы бар республикалық онкологиялық ғылыми орталықта тексеріліп, емделіп жатқан перитонеальді метастаздары бар аналық без обырымен ауыратын 18 әйел зерттелді. Пациенттер 2 топқа бөлінді: бірінші топтағы 6 пациентке 1-ші кезеңде + PIPAC циторедукциясын орындалды, ал екінші топ (12 әйел) – 1-ші кезеңде эксплоративті лапаротомия + биопсия + PIPAC орындалды. Екі топтың пациенттері де жүйелік химиотерапияның 2 курсын алды, содан кейін PIPAC-ты қайталады. Жүйелік химиотерапия ретінде таксандар + платинасы бар препараттар схемасы қолданылса, PIPAC процесінде цисплатин немесе карбоплатин доксорубицинмен қолданылды. Жалпы алғанда, әрбір пациент 2 PIPAC сеансын және циторедуктивті операциямен 4-тен 6-ға дейін жүйелік химиотерапия курсын алды. Барлық науқастарға Sugarbaker P.H. (2010) әдісі бойынша перитонеальді канцероматоз индексі (PCI) қайта бағалаумен және перитонеальді биопсия алу арқылы кешенді зертханалық, цитологиялық, гистологиялық және аспаптық әдістер тексеру, сондай-ақ лапароскопиялық бақылау жүргізілді.

Нәтижелері: Бірінші кезеңде ЦО+PIPAC қолдану перитонеальді канцероматоздың белгілерін нивелирлеуге, 12 (67%) жағдайда толық рентгенологиялық жасауға, 44% толық регрессия түрінде толық морфологиялық жасауға, 39% жағдайда орташа жасауға қол жеткізуге мүмкіндік берді.

Қорытынды: Бірінші кезеңде циторедуктивті компоненті бар PIPAC-ты жедел нәтижелерді жақсарту, олардың өмір сүру сапасын жақсарту, стационарда болу уақытын қысқарту түрінде біріктірілген емдеуде қолдану тиімділігі көрсетілген. Зерттеу жалғасуда.

Түйінді сөздер: интраперитонеальді қысымды аэрозольді химиотерапия (PIPAC), аналық без обыры, перитонеальді канцероматоз.

ABSTRACT

PRELIMINARY RESULTS OF PRESSURIZED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY (PIPAC) FOR OVARIAN CANCER WITH PERITONEAL METASTASES IN TAJIKISTAN

М.М. Hojjeva^{1,2}

¹State Institution «Republican Cancer Research Center» of the Ministry of Health and Social Protection of the Population, Dushanbe, Republic of Tajikistan;

²State educational institution «Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan,» Dushanbe, Republic of Tajikistan

Relevance: Ovarian cancer is the most aggressive form among all nosologies of the female reproductive system. More than 75% of women are diagnosed at advanced stages, and about 60% have metastases to other organs at diagnosis. Systemic chemotherapy has a limited effect on the peritoneum and a high incidence of side effects. There is a need for more effective approaches to prolong survival and preserve quality of life by reducing disease symptoms and treatment side effects, especially in countries with limited health resources.

The study aimed to evaluate the preliminary results of using pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in patients with ovarian cancer with peritoneal metastases.

Methods: 18 women with disease stage T3a-cN0M0 treated at the Republican Cancer Research Center for 2022-2023 were studied. The first group included six patients who underwent cytoreduction + PIPAC at the 1st stage, and the second group (12 women)

underwent exploratory laparotomy + biopsy + PIPAC at the 1st stage. Patients in both groups received two courses of chemotherapy followed by a repeat of PIPAC. Taxanes + platinum-containing drugs were used in the PIPAC process - cisplatin or carboplatin with doxorubicin. Each patient received 2 PIPAC sessions and 4 to 6 chemotherapy courses with cytoreductive surgery. All patients underwent laparoscopic control with a reassessment of the Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) by Sugarbaker (2010) and repeated biopsy of the peritoneum.

Results: The use of cytoreductive surgery + PIPAC at the first stage made it possible to level the symptoms of peritoneal carcinomatosis, to achieve a complete radiological response in 12 (67%) cases, a complete morphological response in the form of complete regression in 44%, a moderate response in 39% of cases

Conclusion: The use of PIPAC with a cytoreductive component at the first stage of combined treatment of ovarian cancer with peritoneal metastases improves immediate results and patient's quality of life and reduces the hospital stay. The research is ongoing.

Keywords: pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC), ovarian cancer, peritoneal carcinomatosis.

Прозрачность исследования: Автор несет полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Финансирование: Проведение исследования профинансировано из государственного бюджета Республики Таджикистан.

Вклад авторов: вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Ходжиева М.М.

Сведения об авторах:

Ходжиева Матлуба Музафаровна (корреспондирующий автор) – к.м.н., Руководитель отделения опухолей репродуктивной системы женщин, Государственное учреждение «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, ассистент кафедры онкологии ГОУ «Институт последипломого образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», Душанбе, Республика Таджикистан, тел. +992918752100, e-mail: 1983mat@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-9648-9596.

Адрес для корреспонденции: Ходжиева М.М., ГУ «Республиканский онкологический научный центр» МЗ и СЗН РТ, 734026, Республика Таджикистан, г. Душанбе, проспект Исмоили Сомони 59а.

ПРИМЕНЕНИЕ ^{68}Ga -FAPi ПЭТ/КТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ – ПЕРСПЕКТИВЫ ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Ж.Ж. ЖОЛДЫБАЙ¹, Ж.К. ЖАКЕНОВА¹, А.С. АЙНАКУЛОВА^{1,2}, М.О. ГАБДУЛЛИНА¹,
Ж.М. АМАНКУЛОВ², Е.В. ФИЛИППЕНКО¹, Б.К. ИСАМатов¹, А.С. АЛАКОВА¹, Ю.Т. ДАУЫТОВА¹**

¹НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

²АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Заболеваемость злокачественными опухолями различных локализаций имеет тенденцию к росту, как во всем мире, так и в Казахстане. Смертность от онкологических заболеваний также имеет высокие показатели. Для ранней диагностики и оптимальной терапии ученые исследуют молекулярную диагностику, включая метод ПЭТ/КТ с использованием различных маркеров. ^{18}F -фтордезоксиглюкоза широко применяется в онкологии, но не является специфичным для некоторых опухолей. Открытие активирующего фибробластического белка (FAP) привело к интересу к FAP-ориентированным радиомеченым ингибиторам (FAPi), которые могут стать универсальным маркером для диагностики различных видов рака. На данный момент исследуются различные FAP маркеры для ПЭТ/КТ, среди которых особое место занимает ^{68}Ga -FAPi.

Цель исследования – проанализировать возможности FAPi ПЭТ/КТ в диагностике злокачественных опухолей.

Методы: проведен литературный обзор по базе данных MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials за последние 10 лет по следующим ключевым словам: «злокачественные новообразования», «ПЭТ/КТ» и «FAPi». В данном обзоре описаны результаты анализа 48 литературных источников с уровнем доказательности A1, посвященных оценке диагностических возможностей ^{68}Ga -FAPi ПЭТ/КТ в выявлении, стадировании, оценке эффективности лечения опухолей различных локализаций.

Результаты: Чувствительность и специфичность ^{68}Ga -FAPi ПЭТ/КТ в диагностике рака различных локализаций составляют от 95% до 100% и от 62% до 100%, соответственно. Однако для формирования четких показаний к применению в практической деятельности, диагностические возможности ^{68}Ga -FAPi ПЭТ/КТ все еще требуют дальнейших исследований с большим количеством участников и более однородной выборкой.

Заключение: Имеющиеся литературные данные о диагностических возможностях FAPi ПЭТ/КТ демонстрируют потенциал маркера для применения в диагностике онкологических заболеваний. Информация, полученная с помощью ^{68}Ga -FAPi ПЭТ/КТ, дополняет уже используемые методы ядерной медицины и в совокупности влияет на тактику лечения пациентов в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, fibroblast activation protein inhibitor (FAPi), ПЭТ/КТ.

Введение: В настоящее время заболеваемость раком различных локализаций имеет высокие показатели в общей структуре заболеваемости во всем мире. В последние годы наблюдается увеличение числа случаев рака как во всем мире, так и в Казахстане. Согласно данным GLOBOCAN, в 2020 году во всем мире зарегистрировано 19 292 789 новых случаев заболеваемости раком и 9 958 133 случаев смерти от онкологических заболеваний [1].

С целью снижения смертности от онкологических заболеваний особую актуальность приобретают вопросы улучшения ранней диагностики и своевременное начало оптимальной терапии. В связи с чем ученые по всему миру проводят клинические исследования для укрепления миссии здоровья, увеличения продолжительности жизни и снижения бремени болезни и инвалидности.

Достаточно долгое время мировая медицина при диагностировании опухоли изучала ее морфологические характеристики, однако сейчас особое внимание уделяется молекулярной диагностике, которая стремится вы-

явить физиологическую активность в тканях и позволяет дать оценку биологическим свойствам опухоли [3]. Молекулярная диагностика позволяет визуализировать процессы в организме на уровне клеток. Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ) – это гибридный метод, который предоставляет дополнительную информацию о функциональности и структуре опухоли [4].

^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ), изначально разработанная в конце 1970-х годов для изучения метаболизма мозга, сегодня является наиболее широко используемым ПЭТ-маркером, имеющим многочисленные применения в онкологии и в других областях [4, 5]. Несмотря на ее неоспоримую клиническую ценность, захват ^{18}F -ФДГ является признаком транспорта и метаболизма глюкозы и не специфичен для опухолей. Дальнейшие исследования привели к разработке более специфических маркеров, таких как радиомеченые агенты, направленные на рецепторы соматостатина и лиганды мембранного антигена, специфичного для про-

статы, которые успешно внедрены в современные методы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей и рака простаты [6]. Поиски клеточных мишеней привели к открытию активирующего фибробластического белка (fibroblast activation protein, FAP), трансмембранного гликопротеина, который экспрессируется на активированных фибробластах, включая фибробласты, связанные с опухолями (cancer-associated fibroblasts, CAFs) [7]. Предварительные данные вызвали огромный научный интерес к FAP, как перспективного универсального маркера для диагностики различных видов рака в ядерной медицине [8]. В настоящее время исследуется несколько радиомеченых ингибиторов активации фибробластов (fibroblast activation protein inhibitor, FAPI) в качестве маркеров для ПЭТ/КТ.

Цель исследования – проанализировать возможности FAPI ПЭТ/КТ в диагностике злокачественных опухолей.

Материалы и методы: Проведен литературный обзор по базе данных MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials за последние 10 лет по следующим ключевым словам: «злокачественные новообразования», «ПЭТ-КТ» и «FAPI». Было найдено 253 статьи, посвященных теме поиска, из них 48 литературных источников с уровнем доказательности A1 включены в данный литературный обзор.

Результаты: FAP представляет собой трансмембранный белок, который активно синтезируется в опухолевой строме и воспаленных тканях во время процесса заживления ран. FAP активно синтезируется на поверхности раковых ассоциированных фибробластов, которые играют важную роль в росте, агрессивности и миграции опухолевых клеток. Увеличение экспрессии CAFs и FAP чаще всего зафиксированы в развитии эпителиальных раков [9]. Кроме того, FAP синтезируется на поверхности стромальных клеток в опухолевой ткани, которая представляет собой микроокружение опухоли, где непрерывно происходят процессы роста, пролиферации, распространения опухолевых клеток и развитие устойчивости к лекарственным препаратам [9, 10].

Для создания методов изображения требуются молекулы, способные избирательно связываться с определенными маркерами. Из всех разработанных до сих пор маркеров FAP, ^{68}Ga -FAPI обладает наиболее перспективными характеристиками, которые в значительной степени соответствуют указанным требованиям, подтвержденным растущими клиническими доказательствами.

Стоит отметить, что в здоровых тканях экспрессия FAP практически отсутствует, за исключением стромальных клеток в тканях матки и плаценты, альфа-клетках поджелудочной железы, а также некоторых дермальных фибробластах [10]. В связи с низкой экспрессией FAP в нормальных тканях, он выступает как многообещающий маркер для диагностики и лечения онкологических заболеваний с помощью радиофармпрепаратов [9, 10].

В 2018 году А. Loktev с соавторами провели исследование концепции FAPI ПЭТ/КТ, в котором впервые продемонстрировали высокий уровень захвата маркера в опухолях у трех пациентов с раком молочной железы (РМЖ), легких и поджелудочной железы [11]. Затем С. Kratoswill с соавторами, с той же группы исследователей, представила результаты ^{68}Ga -FAPI-04 ПЭТ/КТ у 80

пациентов с 28 различными видами опухолей. Значения накопления существенно различались в зависимости от типа опухоли и индивидуальных особенностей пациентов. Самое высокое накопление ^{68}Ga -FAPI (SUVmax >12) было обнаружено у пациентов с саркомой, раком пищевода, РМЖ, холангиокарциномой (ХЦК) и раком легкого, в то время как у феохромоцитомы, почечноклеточного рака, дифференцированного рака щитовидной железы (РЩЖ) и рака желудка (РЖ) оно было наименьшим (SUVmax <6). Низкая фоновая активность обеспечивала отличный контраст на изображениях, несмотря на внутриопухолевую и межиндивидуальную изменчивость даже при низкой активности опухоли [12].

В опубликованных источниках литературы имеются данные о чувствительности ПЭТ/КТ с применением ^{68}Ga -FAPI в диагностике рака различных локализаций, которые варьируют от 95% до 100%; а показатели специфичности варьируют от 62% до 100% [12–39]. Однако выборка исследований была небольшая – от 12 до 80 пациентов.

Положительные результаты предыдущих исследований, занимающихся различными видами рака, привели к появлению исследований с использованием ^{68}Ga -FAPI ПЭТ/КТ у определенных типов рака, включая рак головы и шеи. В когорте из 45 пациентов с раком носоглотки, ^{68}Ga -FAPI-04 ПЭТ/КТ показала свою эффективность, превосходя ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ в обнаружении первичных опухолей, метастатически пораженных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, что привело к изменению в лечении у 18% пациентов [13]. Другое исследование включало 14 пациентов с раком головы и шеи и сравнивало ^{68}Ga -FAPI-04 ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ для разграничения здоровых и опухолевых тканей [40]. В результате, ^{68}Ga -FAPI-04 ПЭТ/КТ увеличила точность стадирования у когорты из 12 пациентов с аденокарциномой [41]. Также возможность использования ^{68}Ga -FAPI-04 ПЭТ/КТ была изучена у 10 пациентов с плоскоклеточной карциномой ротовой полости, при этом окончательные выводы не были сделаны авторами [14].

В исследовании S. Serfing с соавторами была продемонстрирована превосходная эффективность как ^{68}Ga -FAPI, так и ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ для обнаружения первичной опухоли глоточного кольца [15]. Однако ^{18}F -ФДГ оказался более эффективным при стадировании лимфоузлов по сравнению с ^{68}Ga -FAPI.

^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ имеет ограниченное значение в диагностике злокачественных опухолей головного мозга и наиболее полезен для дифференциальной диагностики рецидивов опухолей и радиационного некроза. С другой стороны, исследования с FAPI ПЭТ/КТ демонстрируют высокий контраст изображений благодаря отсутствию фоновой активности, и это преимущество перед ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ было отмечено в различных статьях, особенно в контексте метастазов головного мозга. Касаясь первичных опухолей головного мозга, два исследования рассматривали применение FAPI ПЭТ/КТ для глиобластомы. В работе P. Windisch с соавторами была изучена группа из 14 пациентов с глиобластомой в рамках планирования лучевой терапии [16]. Диагностическое исследование M. Rohrich с соавторами проведено на 18 пациентах с глиомой и подчеркнуло перспективы использования FAPI ПЭТ/КТ как нового инструмента для

выявления различий между низкодифференцированными и высокодифференцированными опухолями [17].

Присутствие CAFs в тканях опухоли положительно связано с потерей дифференцировки и агрессивным течением РЦЖ [18]. Н. Fu с соавторами впервые описали случай дифференцированного РЦЖ с повышенным уровнем тиреоглобулина и отрицательными результатами йодной сцинтиграфии, в котором при ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ было обнаружено интенсивное накопление в очагах локального рецидива и отдаленных метастазах [19]. В последующем исследовании та же группа сообщила о дополнительных метастатических очагах, которые были обнаружены с помощью ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ, но не с помощью ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, у пациента с дифференцированным РЦЖ, что объясняется лучшим соотношением между очагом и фоном на ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ [20].

РМЖ и другие гинекологические злокачественные опухоли характеризуются высокой степенью генетической и молекулярной разнообразности. Экспрессия рецепторов играет важную роль в биологическом поведении различных подтипов РМЖ, и это напрямую влияет на стратегии диагностики и лечения [21].

В исследовании К. Dendl с соавторами, в котором изучали пациентов с различными гинекологическими опухолями, участвовали 14 женщин с РМЖ, у которых отмечалось сильно и умеренно выраженное накопление маркера в строме образований молочных желез [22].

Н. Komek с соавторами провели пилотное исследование, в котором проспективно сравнивали ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ и ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ у 20 женщин с РМЖ. Оказалось, что FAP-04 демонстрировал более высокую чувствительность (100% против 78,2%) по сравнению с ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, при этом сохраняя сравнимую специфичность (96,5% против 100%) при обнаружении первичных опухолей молочной железы. Степень накопления для первичных опухолей молочной железы, лимфатических узлов, легочных и костных метастазов оказались значительно выше при использовании ^{68}Ga -FAP-04 по сравнению с ^{18}F -ФДГ ($p < 0,05$) [23].

В ретроспективном исследовании U. Elboga с соавторами обнаружили, что ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ обладает более высокой способностью выявления очагов и проявляет более высокую активность маркера по сравнению с ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ у 48 пациентов с инвазивным РМЖ [24].

Свойства накопления ^{18}F -ФДГ в первичных опухолях печени, особенно в гепатоцеллюлярном раке (ГЦР), сложны из-за факторов, таких как низкий уровень обмена веществ и физиологическая активность печени [25]. Исследование, включавшее 17 пациентов, показало, что ^{68}Ga -FAP-04 накапливается больше в злокачественных образованиях печени, чем в доброкачественных [26].

В другом исследовании были оценены пациенты с ГЦР ($n = 14$) и ХЦК ($n = 3$) и выявлено превосходство ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ над ^{18}F -FDG ПЭТ/КТ в обнаружении первичных опухолей печени. Была подтверждена эффективность ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ у 20 пациентов с ГЦР и 12 пациентов с ХЦК, результаты были равнозначны КТ и МРТ с контрастным усилением. Также было отмечено два случая с доброкачественными образованиями печени, у которых ^{68}Ga -FAP-04 был отрицательным, что подчеркивает его потенциал в разграничении между доброкачественными и злокачественными образованиями печени [27].

M. Röhrich с соавторами сравнивали диагностическую эффективность ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ и КТ с контрастным усилением у пациентов с первичной и рецидивной опухолью поджелудочной железы. ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ привела к изменению стадии у 10 из 19 пациентов [28].

Особый интерес вызывает изучение эффективности ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ в визуализации рака пищевода и РЖ. По результатам нескольких исследований отмечено, что РЖ отличался высоким накоплением ^{68}Ga -FAP-04 [29, 30]. С. Quin с соавторами в исследовании, включающем 20 пациентов с РЖ, также продемонстрировали высокую эффективность ПЭТ/КТ с применением ^{68}Ga -FAP-04 для визуализации как первичных очагов поражения, так и очагов метастатического характера [31]. Аналогичные результаты получили Y. Pang с соавторами на выборке из 20 пациентов с РЖ. Кроме того, в исследование были включены 2 пациента с раком двенадцатиперстной кишки и 13 пациентов с раком толстой кишки. Согласно результатам, ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ выявил все очаги и отличался высокой контрастностью изображений за счет высоких значений SUVmax в патологических очагах и низких значений SUVmax фонового накопления, что способствовало более точной дифференциации опухоли [32]. R. Lin с соавторами сообщили о дополнительной пользе ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ для оценки контроля эффективности терапии у пациентов с РЖ [33].

S. Koerber с соавторами изучали эффективность ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ у пациентов с раком толстой кишки, сигмовидной кишки, прямой кишки и анальным раком, и подтвердили высокую эффективность данного маркера для обнаружения первичных и метастатических очагов, что оказывает влияние на определение стадии процесса и тактику лечения [34].

В нескольких работах оценивались чувствительность и специфичность ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ у пациентов с карциноматозом брюшной полости. В одной из работ количество участников составило 46 пациентов, в другой – 35. Обе группы исследователей получили высокую чувствительность и специфичность метода в обнаружении метастазов брюшины независимо от типа карциноматоза [35, 36].

Визуальная диагностика рака кишечника с помощью технологий ядерной медицины затруднена ввиду особенностей гистологического строения рака этих локализаций, а также частых физиологических состояний, приводящих к повышенному захвату радиофармпрепарата и вследствие к увеличению числа ложноположительных результатов. Установлено, степень экспрессии FAP прямо пропорционально коррелирует с высокой агрессивностью и неблагоприятным прогнозом при колоректальном раке [37].

Многочисленные исследования подтверждают, что ^{68}Ga -FAP-04 ПЭТ/КТ улучшает обнаружение злокачественных поражений в брюшной полости, что зачастую представляет трудность для выявления с использованием стандартных методов изображения [38, 39].

Практически одновременно в нескольких странах проведены исследования по оценке накопления ^{68}Ga -FAP-04 у пациенток с раком яичников, шейки матки, эндометрия и маточных труб.

В зависимости от возраста и гормонального статуса женщины, в эндометрии отмечается физиологическое

повышенное накопление FAPI [22]. Однако, при наличии опухоли высокая контрастность изображения сохраняется за счет высокого накопления маркера в опухолевой ткани [22]. К. Dendl с соавторами исследовали степень накопления маркера в опухолевых очагах у разнообразной группы из 31 пациента с различными гинекологическими опухолями [22]. Отношение стандартизированного усвоения опухолевых очагов к фоновому усвоению для отдаленных метастазов оставалось значительно высоким, что способствовало обнаружению метастатических очагов.

Некоторые исследования показали, что FAP высоко экспрессируется в большинстве (>90%) злокачественных новообразований яичников, но имеет незначительную экспрессию в нормальных тканях яичников, а также в доброкачественных и пограничных опухолях яичников [42, 43].

К. Kessel с соавторами по итогам своей работы доказали, что ^{68}Ga -FAPI ПЭТ/КТ не уступает по эффективности другим маркерам и может использоваться как дополнительный метод визуализации рака предстательной железы в оценке распространенности процесса и поиска отдаленных метастазов [44].

^{68}Ga -FAPI ПЭТ/КТ обозначен как метод с высоким потенциалом применения в визуализации различных подтипов сарком. Например, S. Koerber с соавторами в своем исследовании проводили ПЭТ/КТ с применением ^{68}Ga -FAPI на 15 пациентах и отметили качественное соотношение сигнал-фон в первичных опухолях и метастазах. Особенностью стало сохранение высокой контрастности изображения при визуализации низкодифференцированных сарком. Исследователи также обнаружили, что степень накопления маркера имела прямо пропорциональную связь со степенью злокачественности и тяжестью клинического течения заболевания [45].

L. Kessler с соавторами проанализировали связь между аккумуляцией маркера и степенью экспрессии FAP у 47 пациентов с саркомами костей и мягких тканей. ^{68}Ga -FAPI ПЭТ/КТ продемонстрировала высокую чувствительность за счет выявления дополнительных очагов у 8 пациентов, что составило 13% от общего числа участников [46].

На данный момент нет единого мнения об эффективности ^{68}Ga -FAPI-04 ПЭТ/КТ в диагностике лимфом. X. Jin с соавторами обнаружили высокое накопление ^{68}Ga -FAPI при лимфоме Ходжкина (n=11) и умеренное – при неходжкинской лимфоме (n=62) [47].

Обсуждение: ^{68}Ga -FAPI ПЭТ/КТ открывает новую главу в ядерной медицине, обладая высоким потенциалом для выявления, стадирования и оценке эффективности лечения злокачественных опухолей, однако, его клиническая роль и применение в практике определены не полностью.

По итогам данного обзора можно сделать вывод, что большинство исследований были сосредоточены на онкологических заболеваниях, имеющих трудности в диагностике с помощью других маркеров, так же большая часть работ имеют ограничения в методологии в виде малой выборки пациентов, неоднородности выборки и несовершенного дизайна исследований, что не позволяет сделать окончательные выводы.

Экспрессия FAP воспаленными тканями и дальнейшее повышенное накопление маркера при хронических

заболеваниях позволяет применять ^{68}Ga -FAPI ПЭТ/КТ в диагностике неонкологических заболеваний. Большинство исследований в этой области посвящены сердечно-сосудистым, ревматологическим заболеваниям [48].

В любом случае, диагностические возможности ^{68}Ga -FAPI ПЭТ/КТ все еще требуют дальнейших исследований для формирования четких показаний к применению в практической деятельности.

Заключение: Рост показателей заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний во всем мире способствует разработке и развитию новых подходов к диагностике, которые включают возможности ядерной медицины и молекулярной диагностики.

Обзор имеющихся литературных данных о диагностических возможностях FAPI ПЭТ/КТ демонстрируют потенциал маркера для применения в диагностике онкологических заболеваний. Информация, получаемая с помощью ^{68}Ga -FAPI ПЭТ/КТ, дополняет уже используемые методы ядерной медицины и в совокупности влияет на тактику лечения пациентов в каждом конкретном случае.

Список использованных источников:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71, №3. – P. 209-249. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
2. Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В. и др. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год: статистические и аналитические материалы – Алматы, 2021. – 226 с. [Kajdarova D.R., Baltabekov N.T., Dushimova Z.D., Shatkovskaya O.V. i dr. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2020 god: statisticheskie i analiticheskie materialy / – Almaty, 2021. – 226 s. (in Russ., Kaz., En.)] <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazakhstan-za-2020-god/>
3. Rowe S.P., Pomper M.G. Molecular imaging in oncology: Current impact and future directions // *CA Cancer J Clin.* – 2022. – Vol. 72, №4. – P. 333-352. <https://doi.org/10.3322/caac.21713>
4. James M.L., Gambhir S.S. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications // *Physiol Rev.* – 2012. – Vol. 92, №2. – P. 897-965. <https://doi.org/10.1152/physrev.00049.2010>
5. Alavi A., Reivich M. Guest editorial: the conception of FDG-PET imaging // *Semin Nucl Med.* – 2002. – Vol. 32, №1. – P. 2-5. <https://doi.org/10.1053/snuc.2002.29269>
6. Gomes Marin J.F., Nunes R.F., Coutinho A.M., Zaniboni E.C., Costa L.B., Barbosa F.G., Queiroz M.A., Cerri G.G., Buchpiguel C.A. Theranostics in Nuclear Medicine: Emerging and Re-emerging Integrated Imaging and Therapies in the Era of Precision Oncology // *Radiographics.* – 2020. – Vol. 6(40). – P. 1715-1740. <https://doi.org/10.1148/rg.2020200021>
7. Garin-Chesa P., Old L.J., Rettig W.J. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fibroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1990. – Vol. 87, №18. – P. 7235-7239. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.18.7235>
8. Calais J. FAP: The Next Billion Dollar Nuclear Theranostics Target? // *J Nucl Med.* – 2020. – Vol. 61, №2. – P. 163-165. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.241232>
9. Liu F., Qi L., Liu B., Liu J., Zhang H., Che D., Cao J., Shen J., Geng J., Bi Y., Ye L., Pan B., Yu Y. // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 16, №10(3). – P. 88-101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116683>
10. Dendl K., Koerber S.A., Kratochwil C., Cardinale J., Finck R., Dabir M., Novruzov E., Watabe T., Kramer V., Choyke P.L., Haberkorn U., Giesel F.L. FAP and FAPI-PET/CT in Malignant and Non-Malignant Diseases: A Fibroblast activation protein overexpression and clinical implications in solid tumors: a meta-analysis *Perfect Symbiosis? // Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13, №19. – P. 44-49. <https://doi.org/10.3390/cancers13194946>
11. Loktev A., Lindner T., Mier W., Debus J., Altmann A., Jäger D., Giesel F., Kratochwil C., Barthe P., Roumestand C., Haberkorn U. A Tumor-Imaging Method Targeting Cancer-Associated Fibroblasts // *J Nucl Med.* – 2018. – Vol. 59, №9. – P. 1423-1429. <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.210435>

12. Kratochwil C., Flechsig P., Lindner T., Abderrahim L., Altmann A., Mier W., Adeberg S., Rathke H., Röhrich M., Winter H., Plinkert P.K., Marme F., Lang M., Kauczor H.U., Jäger D., Debus J., Haberkorn U., Giesel F.L. 68Ga-FAPI PET/CT: Tracer Uptake in 28 Different Kinds of Cancer // *J Nucl Med.* – 2019. – Vol. 60, №6. – P. 801-805. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227967>
13. Zhao L., Pang Y., Zheng H., Han C., Gu J., Sun L., Wu H., Wu S., Lin Q., Chen H. Clinical utility of [68Ga]Ga-labeled fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) positron emission tomography/computed tomography for primary staging and recurrence detection in nasopharyngeal carcinoma // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 48, №11. – P. 3606-3617. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05336-w>
14. Linz C., Brands R.C., Kertels O., Dierks A., Brumberg J., Gerhard-Hartmann E., Hartmann S., Schirbel A., Serfling S., Zhi Y., Buck A.K., Kübler A., Hohm J., Lapa C., Kircher M. Targeting fibroblast activation protein in newly diagnosed squamous cell carcinoma of the oral cavity - initial experience and comparison to [18F]FDG PET/CT and MRI // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 48, №12. – P. 3951-3960. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05422-z>
15. Serfling S., Zhi Y., Schirbel A., Lindner T., Meyer T., Gerhard-Hartmann E., Lapa C., Hagen R., Hackenberg S., Buck A.K., Scherzad A. Improved cancer detection in Waldeyer's tonsillar ring by 68Ga-FAPI PET/CT imaging // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 48, №4. – P. 1178-1187. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05055-8>
16. Windisch P., Röhrich M., Regnery S., Tonndorf-Martini E., Held T., Lang K., Bernhardt D., Rieken S., Giesel F., Haberkorn U., Debus J., Adeberg S. Fibroblast Activation Protein (FAP) specific PET for advanced target volume delineation in glioblastoma // *Radiother Oncol.* – 2020. – Vol. 150. – P. 159-163. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.06.040>
17. Röhrich M., Loktev A., Wefers A.K., Altmann A., Paech D., Adeberg S., Windisch P., Hielscher T., Flechsig P., Floca R., Leitz D., Schuster J.P., Huber P.E., Debus J., von Deimling A., Lindner T., Haberkorn U. IDH-wildtype glioblastomas and grade III/IV IDH-mutant gliomas show elevated tracer uptake in fibroblast activation protein-specific PET/CT // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2019. – Vol. 46, №12. – P. 2569-2580. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04444-y>
18. Wen S., Qu N., Ma B., Wang X., Luo Y., Xu W., Jiang H., Zhang Y., Wang Y., Ji Q. Cancer-Associated Fibroblasts Positively Correlate with Dedifferentiation and Aggressiveness of Thyroid Cancer // *Onco Targets Ther.* – 2021. – Vol. 22;14. – P. 1205-1217. <https://doi.org/10.2147/OTT.S294725>
19. Fu H., Fu J., Huang J., Su X., Chen H. 68Ga-FAPI PET/CT in Thyroid Cancer with Thyroglobulin Elevation and Negative Iodine Scintigraphy // *Clin Nucl Med.* – 2021. – Vol. 1, №46(5). – P. 427-430. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003569>
20. Fu H., Fu J., Huang J., Pang Y., Chen H. 68Ga-FAPI PET/CT Versus 18F-FDG PET/CT for Detecting Metastatic Lesions in a Case of Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer // *Clin Nucl Med.* – 2021. – Vol. 1, №46(11). – P. 940-942. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003730>
21. Aleskandary M.A., Vandenbergh M.E., Marchiò C., Ellis I.O., Sapino A., Rakha E.A. Tumour Heterogeneity of Breast Cancer: From Morphology to Personalised Medicine // *Pathobiology.* – 2018. – Vol. 85, №1-2. – P. 23-34. <https://doi.org/10.1159/000477851>
22. Dendl K., Koerber S.A., Finck R., Mokoala K.M.G., Staudinger F., Schillings L., Heger U., Röhrich M., Kratochwil C., Satheke M., Jäger D., Debus J., Haberkorn U., Giesel F.L. 68Ga-FAPI-PET/CT in patients with various gynecological malignancies // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 48, №12. – P. 4089-4100. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05378-0>
23. Kömek H., Can C., Güzel Y., Oruç Z., Gündoğan C., Yıldırım Ö.A., Kaplan İ., Erdur E., Yıldırım M.S., Çakabay B. 68Ga-FAPI-04 PET/CT, a new step in breast cancer imaging: a comparative pilot study with the 18F-FDG PET/CT // *Ann Nucl Med.* – 2021. – Vol. 35, №6. – P. 744-752. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01616-5>
24. Elboga U., Sahin E., Kus T., Cayirli Y.B., Aktas G., Uzun E., Cinkir H.Y., Teker F., Sever O.N., Aytekin A., Yilmaz L., Aytekin A., Cimen U., Mumcu V., Kilbas B., Çelen Y.Z. Superiority of 68Ga-FAPI PET/CT scan in detecting additional lesions compared to 18FDG PET/CT scan in breast cancer // *Ann Nucl Med.* – 2021. – Vol. 35, №12. – P. 1321-1331. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01672-x>
25. Kuyumcu S., Has-Simsek D., Iliaz R., Sanli Y., Buyukkaya F., Akyuz F., Turkmen C. Evidence of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Hepatocellular Carcinoma Using 68Ga-PSMA PET/CT // *Clin Nucl Med.* – 2019. – Vol. 44, №9. – P. 702-706. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000002701>
26. Shi X., Xing H., Yang X., Li F., Yao S., Zhang H., Zhao H., Hacker M., Huo L., Li X. Fibroblast imaging of hepatic carcinoma with 68Ga-FAPI-04 PET/CT: a pilot study in patients with suspected hepatic nodules // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 48, №1. – P. 196-203. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04882-z>
27. Shi X., Xing H., Yang X., Li F., Yao S., Congwei J., Zhao H., Hacker M., Huo L., Li X. Comparison of PET imaging of activated fibroblasts and 18F-FDG for diagnosis of primary hepatic tumours: a prospective pilot study // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 48, №5. – P. 1593-1603. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05070-9>
28. Röhrich M., Naumann P., Giesel F.L., Choyke P.L., Staudinger F., Wefers A., Liew D.P., Kratochwil C., Rathke H., Liermann J., Herfarth K., Jäger D., Debus J., Haberkorn U., Lang M., Koerber S.A. Impact of 68Ga-FAPI PET/CT Imaging on the Therapeutic Management of Primary and Recurrent Pancreatic Ductal Adenocarcinomas // *J Nucl Med.* – 2021. – Vol. 1, №62(6). – P. 779-786. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.253062>
29. Pang Y., Huang H., Fu L., Zhao L., Chen H. 68Ga-FAPI PET/CT Detects Gastric Signet-Ring Cell Carcinoma in a Patient Previously Treated for Prostate Cancer // *Clin Nucl Med.* – 2020. – Vol. 45, №8. – P. 632-635. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003099>
30. Lin R., Lin Z., Zhang J., Yao S., Miao W. Increased 68Ga-FAPI-04 Uptake in Schmorl Node in a Patient With Gastric Cancer // *Clin Nucl Med.* – 2021. – Vol. 1, №46(8). – P. 700-702. <https://doi.org/10.1097/RLU.00000000000003623>
31. Qin C., Shao F., Gai Y., Liu Q., Ruan W., Liu F., Hu F., Lan X. 68Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in the Evaluation of Gastric Carcinomas: Comparison with 18F-FDG PET/CT // *J Nucl Med.* – 2022. – Vol. 63, №1. – P. 81-88. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.258467>
32. Pang Y., Zhao L., Luo Z., Hao B., Wu H., Lin Q., Sun L., Chen H. Comparison of 68Ga-FAPI and 18F-FDG Uptake in Gastric, Duodenal, and Colorectal Cancers // *Radiology.* – 2021. – Vol. 298, №2. – P. 393-402. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203275>
33. Lin R., Lin Z., Chen Z., Zheng S., Zhang J., Zang J., Miao W. [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of gastric cancer: comparison with [18F]FDG PET/CT // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2022. – Vol. 49, №8. – P. 2960-2971. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05799-5>
34. Koerber S.A., Staudinger F., Kratochwil C., Adeberg S., Haefner M.F., Ungerechts G., Rathke H., Winter E., Lindner T., Syed M., Bhatti I.A., Herfarth K., Choyke P.L., Jaeger D., Haberkorn U., Debus J., Giesel F.L. The Role of 68Ga-FAPI PET/CT for Patients with Malignancies of the Lower Gastrointestinal Tract: First Clinical Experience // *J Nucl Med.* – 2020. – Vol. 61, №9. – P. 1331-1336. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.237016>
35. Zhao L., Pang Y., Luo Z., Fu K., Yang T., Zhao L., Sun L., Wu H., Lin Q., Chen H. Role of [68Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/CT in the evaluation of peritoneal carcinomatosis and comparison with [18F]-FDG PET/CT // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 48, №6. – P. 1944-1955. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05146-6>
36. Schmidkonz C., Rauber S., Atzinger A., Agarwal R., Götz T.I., Soare A., Cordes M., Prante O., Bergmann C., Kleyer A., Ritt P., Maschauer S., Hennig P., Toms J., Köhner M., Manger B., Stone J.H., Haberkorn U., Baeuerle T., Distler J.H.W., Agaimy A., Kuwert T., Schett G., Ramming A. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – Vol. 79, №11. – P. 1485-1491. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217408>
37. Sandberg T.P., Stuart M.P.M.E., Oosting J., Tollenaar R.A.E.M., Sier C.F.M., Mesker W.E. Increased expression of cancer-associated fibroblast markers at the invasive front and its association with tumorstroma ratio in colorectal cancer // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 29, №19(1). – P. 163-165. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5462-2>
38. Prashanth A., Kumar Ravichander S., Eswaran P., Kalyan S., Maheswari Babu S. Diagnostic performance of Ga-68 FAPI 04 PET/CT in colorectal malignancies // *Nucl Med Commun.* – 2023. – Vol. 1;44(4). – P. 276-283. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000001661>
39. Elboga U., Sahin E., Kus T., Cayirli Y.B., Aktas G., Okuyan M., Cinkir H.Y., Teker F., Sever O.N., Aytekin A., Yilmaz L., Aytekin A., Cimen U., Mumcu V., Kilbas B., Eryilmaz K., Cakici D., Celen Y.Z. Comparison of 68Ga-FAPI PET/CT and 18FDG PET/CT Modalities in Gastrointestinal System Malignancies with Peritoneal Involvement // *Mol Imaging Biol.* – 2022. – Vol. 24, №5. – P. 789-797. <https://doi.org/10.1007/s11307-022-01729-x>
40. Syed M., Flechsig P., Liermann J., Windisch P., Staudinger F., Akbaba S., Koerber S.A., Freudlsperger C., Plinkert P.K., Debus J., Giesel F., Haberkorn U., Adeberg S. Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET for diagnostics and advanced targeted radiotherapy in head and neck cancers // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2020. – Vol. 47, №12. – P. 2836-2845. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04859-y>
41. Röhrich M., Syed M., Liew D.P., Giesel F.L., Liermann J., Choyke P.L., Wefers A.K., Ritz T., Szymbara M., Schillings L., Heger U., Rathke H., Kratochwil C., Huber P.E., von Deimling A., Debus J., Kauczor H.U., Haberkorn U., Adeberg S. 68Ga-FAPI-PET/CT improves diagnostic staging and radiotherapy planning of adenoid cystic carcinomas -

Imaging analysis and histological validation // *Radiother Oncol.* – 2021. – Vol. 160. – P. 192-201. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.04.016>

42. Lai D., Ma L., Wang F. Fibroblast activation protein regulates tumor-associated fibroblasts and epithelial ovarian cancer cells // *Int J Oncol.* – 2012. – Vol. 41, №2. – P. 541-50. <https://doi.org/10.3892/ijo.2012.1475>

43. Hussain A., Voisin V., Poon S., Karamboulas C., Bui N.H.B., Meens J., Dmytryshyn J., Ho V.W., Tang K.H., Paterson J., Clarke B.A., Bernardini M.Q., Bader G.D., Neel B.G., Ailles L.E. Distinct fibroblast functional states drive clinical outcomes in ovarian cancer and are regulated by TCF21 // *J Exp Med.* – 2020. – Vol. 3, №217(8). – P. 234-243. <https://doi.org/10.1084/jem.20191094>

44. Kessel K., Seifert R., Weckesser M., Boegemann M., Huss S., Kratochwil C., Haberkorn U., Giesel F., Rahbar K. Prostate-specific membrane antigen and fibroblast activation protein distribution in prostate cancer: preliminary data on immunohistochemistry and PET imaging // *Ann Nucl Med.* – 2022. – Vol. 36, №3. – P. 293-301. <https://doi.org/10.1007/s12149-021-01702-8>

45. Koerber S.A., Finck R., Dendl K., Uhl M., Lindner T., Kratochwil C., Röhrich M., Rathke H., Ungerechts G., Adeberg S., Herfarth K., Jaeger D., Debus J., Haberkorn U., Giesel F.L. Novel FAP ligands enable improved

imaging contrast in sarcoma patients due to FAPI-PET/CT // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 48, №12. – P. 3918-3924. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05374-4>

46. Kessler L., Ferdinandus J., Hirmas N., Bauer S., Dirksen U., Zarrad F., Nader M., Chodyla M., Milosevic A., Umutlu L., Schuler M., Podleska L.E., Schildhaus H.U., Fendler W.P., Hamacher R. 68Ga-FAPI as a Diagnostic Tool in Sarcoma: Data from the 68Ga-FAPI PET Prospective Observational Trial // *J Nucl Med.* – 2022. – Vol. 63, №1. – P. 89-95. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262096>

47. Jin X., Wei M., Wang S., Wang G., Lai Y., Shi Y., Zhang Y., Yang Z., Wang X. Detecting Fibroblast Activation Proteins in Lymphoma Using 68Ga-FAPI PET/CT // *J Nucl Med.* – 2022. – Vol. 63, №2. – P. 212-217. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.262134>

48. Schmidkonz C., Rauber S., Atzinger A., Agarwal R., Götz T.I., Soare A., Cordes M., Prante O., Bergmann C., Kleyer A., Ritt P., Maschauer S., Hennig P., Toms J., Köhner M., Manger B., Stone J.H., Haberkorn U., Baeuerle T., Distler J.H.W., Agaimy A., Kuwert T., Schett G., Ramming A. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging // *Ann Rheum Dis.* – 2020. – Vol. 79, №11. – P. 1485-1491. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217408>

АНДАТПА

КЛИНИКАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕ ⁶⁸GA-FAPI ПЭТ/КТ-НЫ ҚОЛДАНУ – ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРДІ ВИЗУАЛИЗАЦИЯЛАУ ПЕРСПЕКТИВАЛАРЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Ж.Ж. Жолдыбай¹, Ж.К. Жакенова¹, А.С. Айнакулова^{1,2}, М.О. Габдуллина¹, Ж.М. Аманкулов²,
Е.В. Филиппенко¹, Б.К. Исаматов¹, А.С. Алакова¹, Ю.Т. Дауытова¹

¹С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Әртүрлі локализациялардағы қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық бүкіл әлемде де, Қазақстанда да өсуде. Онкологиялық аурулардан болатын өлім – жітім де жоғары. Ерте диагностика және оңтайлы терапия үшін ғалымдар молекулалық диагностиканы, соның ішінде әртүрлі маркерлерді қолданатын ПЭТ/КТ әдісін зерттейді. ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза онкологияда кеңінен қолданылады, бірақ кейбір ісіктердің түрлерін нақты ажырата алмайды. Белсендіретін фибробласттық ақуыздың (FAP) анықталуы әртүрлі қатерлі ісіктерді диагностикалаудың әмбебап маркері бола алатын FAP-бағытталған радио таңбаланған ингибиторларға (FAPI) қызығушылық тудырды. Қазіргі уақытта ПЭТ/КТ үшін әртүрлі FAP маркерлері зерттелуде, олардың арасында ⁶⁸Ga-FAPI ерекше орын алады.

Зерттеудің мақсаты – қатерлі ісіктерді анықтаудағы FAPI ПЭТ/КТ-ның мүмкіндіктерін талдау.

Әдістері: MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed Cochrane Central Register of Controlled Trials дерекқоры бойынша келесі түйінді сөздермен: "қатерлі ісіктер", "ПЭТ/КТ" және "FAPI" шолу жүргізілді. Бұл шолуда әртүрлі локализациялардағы ісіктерді анықтау, сатылау, емдеу тиімділігін қарастыруда ⁶⁸Ga-FAPI ПЭТ/КТ-ның диагностикалық мүмкіндіктерін бағалауға арналған А1 дәлелдеу деңгейі бар 48 дереккөздің нәтижелері сипатталған.

Нәтижелері: ⁶⁸Ga-FAPI PET/CT маркерінің сезімталдығы мен өзгешелігі туралы мәліметтерді жинайтын жұмыстарды талдау келесі көрсеткіштерді айқындайды: сәйкесінше 95%-дан 100%-ға дейін және 62%-дан 100%-ға дейін. Алайда, тәжірибеде қолдануға нақты көрсеткіштерді қалыптастыру үшін ⁶⁸Ga-FAPI ПЭТ/КТ-ның диагностикалық мүмкіндіктері әлі де қатысушылардың саны мен біртектілігін арттыра отырып қосымша зерттеулерді қажет етеді.

Қорытынды: FAPI ПЭТ/КТ-ның диагностикалық мүмкіндіктері туралы деректерге шолу маркердің қатерлі ісік диагностикасында қолданылу әлеуетін көрсетеді. ⁶⁸Ga-FAPI ПЭТ/КТ-ның көмегімен алынатын ақпарат ядролық медицинаның өзге маркерлері арқылы алынған мағлұматты толықтырады және науқастардың әрбір нақты жағдайдағы емдеу тактикасына әсер етеді.

Түйінді сөздер: қатерлі ісіктер, ПЭТ/КТ, FAPI.

ABSTRACT

APPLICATION OF ⁶⁸GA-FAPI PET/CT IN CLINICAL PRACTICE – PERSPECTIVES FOR MALIGNANT TUMOR IMAGING: A LITERATURE REVIEW

Zh.Zh. Zholdybay¹, Zh.K. Zhakenova¹, A.S. Ainakulova^{1,2}, M.O. Gabdullina¹, J.M. Amankulov²,
E.V. Filippenko¹, B.K. Isamatov¹, A.S. Alakova¹, Yu.T. Dautova¹

¹«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

²«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: The incidence of malignant neoplasms of various localizations is growing worldwide and in Kazakhstan. The mortality rate from oncological diseases is also alarmingly high. To facilitate early diagnosis and optimal therapy, scientists are exploring molecular diagnostics, including PET/CT, using various markers, like ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, widely used in oncology but lacking specificity for certain types of tumors. The finding of Fibroblast Activation Protein (FAP) has sparked interest in FAP-targeted radiolabeled inhibitors (FAPI), which could serve as a universal marker for diagnosing different types of cancer. Various FAP markers for PET/CT are being studied, with special attention given to ⁶⁸Ga-FAPI.

The study aimed to analyze the potential value of FAPI PET/CT for detecting malignant tumors.

Methods: A literature review was conducted using the MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases for the past decade using the following keywords: "malignant lesions," "PET/CT," and "FAPI." This review analyzes 48 liter-

ature sources with A1-level evidence dedicated to the ^{68}Ga -FAPI PET/CT diagnostic accuracy in detecting and staging malignant tumors and assessing treatment efficacy.

Results: According to the analyzed sources, the ^{68}Ga -FAPI PET/CT sensitivity and specificity in diagnosing cancer is 95% to 100% and 62% to 100%, respectively. However, clear indications for use in clinical practice require further study of ^{68}Ga -FAPI PET/CT diagnostic capabilities on larger cohorts and more homogeneous datasets.

Conclusion: The available literature data on FAPI PET/CT diagnostic capacity shows this marker's potential in diagnosing oncological disorders. Information provided by ^{68}Ga -FAPI PET/CT supplements the existing nuclear medicine methods and generally impacts the treatment strategy for each unique case.

Keywords: malignant lesions, PET/CT, FAPI.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данная статья подготовлена в рамках реализации научного проекта «Совершенствование ядерной медицины с внедрением инновационных технологий гибридной визуализации злокачественных опухолей», ИРН: AP19679719 (источник финансирования МНУВО РК).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Жолдыбай Ж.Ж., Жакенова Ж.К., Айнакулова А.С., Аманкулов Ж.М.; научный дизайн – Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж.; исполнение заявленного научного исследования – Айнакулова А.С., Габдуллина М.О., Алакова А.С., Дауытова Ю.Т.; интерпретация заявленного научного исследования – Айнакулова А.С., Габдуллина М.О., Филиппенко Е.В.; создание научной статьи – Айнакулова А.С., Габдуллина М.О., Исаматов Б.К.

Сведения об авторах:

Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна – д.м.н., проф., зав. каф. «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77772101612, e-mail: joldybay.j@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0553-9016;

Жакенова Жанара Кабдуалиевна – к.м.н., проф. каф. «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77754983950, e-mail: jja18@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0002-6764-6821;

Айнакулова Акмарал Сериковна – PhD, доцент каф. «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», врач лучевой диагностики отд. Радиологии и Ядерной медицины АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017242429, e-mail: ar89@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-1773-5145;

Габдуллина Мадина Оразайкызы (корреспондирующий автор) – кандидат PhD, ассистент каф. «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77064095432, e-mail: madina.orazaykyzy@gmail.ru, ORCID ID: 0000-0003-4993-4747;

Аманкулов Жандос Муктарович – PhD, зав. отд. Радиологии и Ядерной медицины АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013514213, e-mail: zh.amankulov@kaznmu.kz, ORCID ID: 0000-0001-7389-3119;

Филиппенко Евгения Владимировна – ассистент каф. «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051916774, e-mail: eclips_90@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-7153-3002;

Исмамов Бекжан Калибаевич – кандидат PhD, ассистент каф. «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078288351, e-mail: b.isamatov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5515-8468;

Алакова Акерке Сериковна – резидент каф. «Визуальная диагностика», НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77780004158, e-mail: alakova_akerke@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-4047-6267;

Дауытова Юлдузхан Турехановна – кандидат PhD, ассистент каф. «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77077474580, e-mail: juldiz.dauytova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9411-7589.

Адрес для корреспонденции: Габдуллина М.О., ул. Сатпаева 90/43, кв.31, Алматы 050046, Республика Казахстан.

ПОЛНОГЕНОМНОЕ АССОЦИАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.Р. КАЙДАРОВА^{1,2}, Н.А. ОМАРБАЕВА^{1,2}, Д.Х. ОМАРОВ², А.Ж. АБДРАХМАНОВА¹,
К.К. СМАГУЛОВА¹, Т.Г. ГОНЧАРОВА¹

¹АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

²НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) является одной из основных проблем здравоохранения в Республике Казахстан. Для выявления генетических факторов, способствующих развитию РМЖ в Казахстане и во всем мире, проводятся полногеномные ассоциативные исследования (англ. genome-wide association studies, GWAS). Метод GWAS последовательно помогает находить связь между определенными однонуклеотидными полиморфизмами (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в геноме и развитием патологических состояний, в том числе РМЖ, выявив более 170 геномных участков. Помимо поиска локусов, ассоциированных с РМЖ, эти исследования также расширили наше понимание наследственности РМЖ с помощью SNP, расположенных в регуляторных зонах, а также идентификации вариантов ДНК, ассоциированных с метаболизмом лекарственных средств в целях персонализации лечения.

Цель исследования – освещение ключевых концепций современных методов в области генетики на основе GWAS.

Методы: Проведен поиск данных литературы в базах PubMed, Scopus, GWAS Catalog, Cochrane Database of Systematic Reviews и др. для отбора и анализа релевантной информации.

Результаты: В статье описаны значимые GWAS исследования в области РМЖ, описаны определенные гены, ассоциированные с развитием заболевания, выявлены недостатки, а также были идентифицированы дальнейшие стратегии развития GWAS в Республике Казахстан.

Заключение: Результаты GWAS помогли улучшить наше понимание биологических механизмов, способствующих риску развития РМЖ, и в конечном итоге могут привести к разработке новых целевых методов лечения этого заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы (РМЖ), полногеномные ассоциированные исследования (GWAS), однонуклеотидный полиморфизм (SNP), полигенный индекс риска (PRS).

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований. В 2020 году во всем мире диагноз был установлен у 2,3 млн. женщин [1]. С 2011 года РМЖ занимает первое ранговое место в структуре частоты заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Казахстан (РК), по статистическим данным показателей онкологической службы РК за 2021 год, в структуре заболевших РМЖ составил 15,4 % среди обеих полов, среди женщин данный показатель равен 27,1%. В структуре причин смерти населения, РМЖ занимает третью позицию, составляя 8,7% [2]. Несмотря на увеличение доли выявления случаев на I-II стадии с помощью скрининга РМЖ, не удается достичь высоких показателей 5-летней выживаемости. Так, в странах ОЭСР (Организация экономического сотрудничества и развития) показатель 5-летней выживаемости – более 85,0%, а в РК он не превышает 68,4% [3]. Генетический набор индивидуума является основным компонентом в определении риска развития заболевания. Чтобы лучше понять генетические факторы, способствующие развитию РМЖ, проводятся полногеномные ассоциативные исследования (англ. genome-wide association studies, GWAS) для выявления генетических вариантов, связанных с этим заболеванием. Исследования GWAS проводятся с начала 2000-х годов. В GWAS используются микрочипы или технологии секвенирования для скрининга сотен тысяч или даже

миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) и других вариантов в геноме человека для поиска локусов генов, связанных с заболеваниями. GWAS обычно основывается на гипотезе “распространенное заболевание – распространенная вариация” с использованием подхода “случай–контроль” (рисунок 1) [4].

Рисунок 1 показывает корреляционную связь между частотой аллелей и тяжестью заболевания. Соответственно, заболеваний с менделевским типом наследования (левый круг сверху) имеют сильное влияние на пациента, однако частота таких мутаций очень редка. С другой стороны, встречаются очень редкие и малоэффективные варианты (левый круг снизу), эти черты поддерживают установление достоверной корреляции между фенотипом и генотипом. GWAS были сосредоточены на идентификации нескольких генетических вариантов, которые можно разделить на распространенные варианты, связанные с высоким влиянием (правый круг сверху) и распространенные варианты с явным низким влиянием на здоровье человека (правый круг снизу) [5]. Чтобы определить корреляционную связь SNP с заболеванием, аллельная частота исследуемых маркеров SNP должна значительно отличаться между группой наблюдения и контрольной группой [4]. Для визуализации результатов GWAS в зависимости от расположения хромосом, используются Графики Манхэттена (рисунок 2) [6].

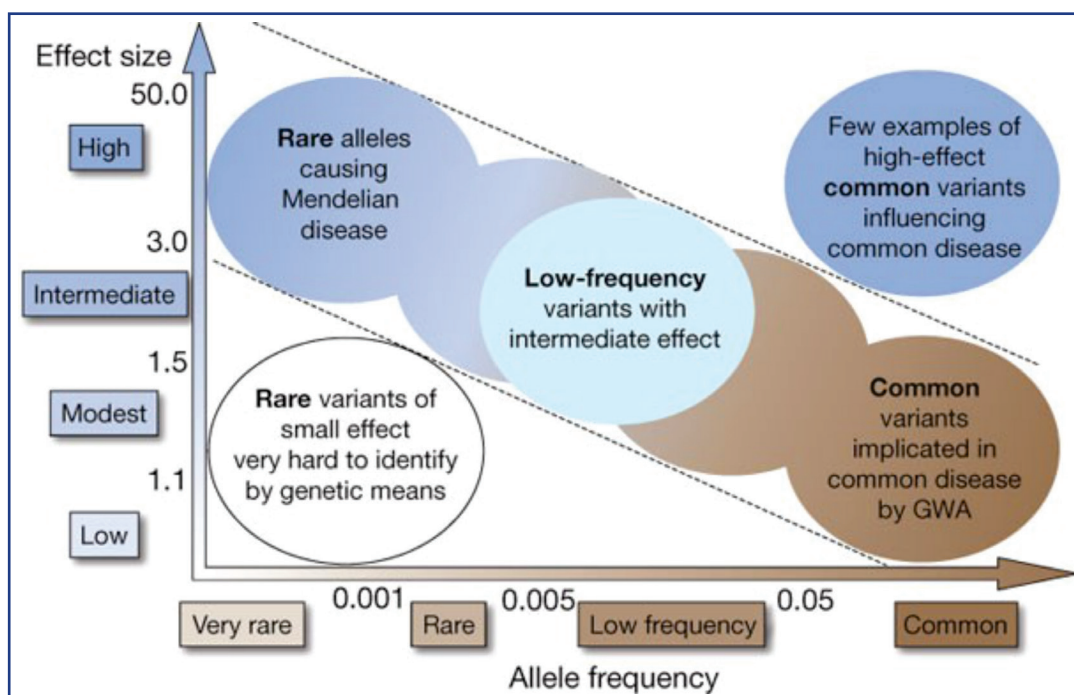


Рисунок 1 – Особенности генетических вариантов и корреляция с тяжестью болезни [5]

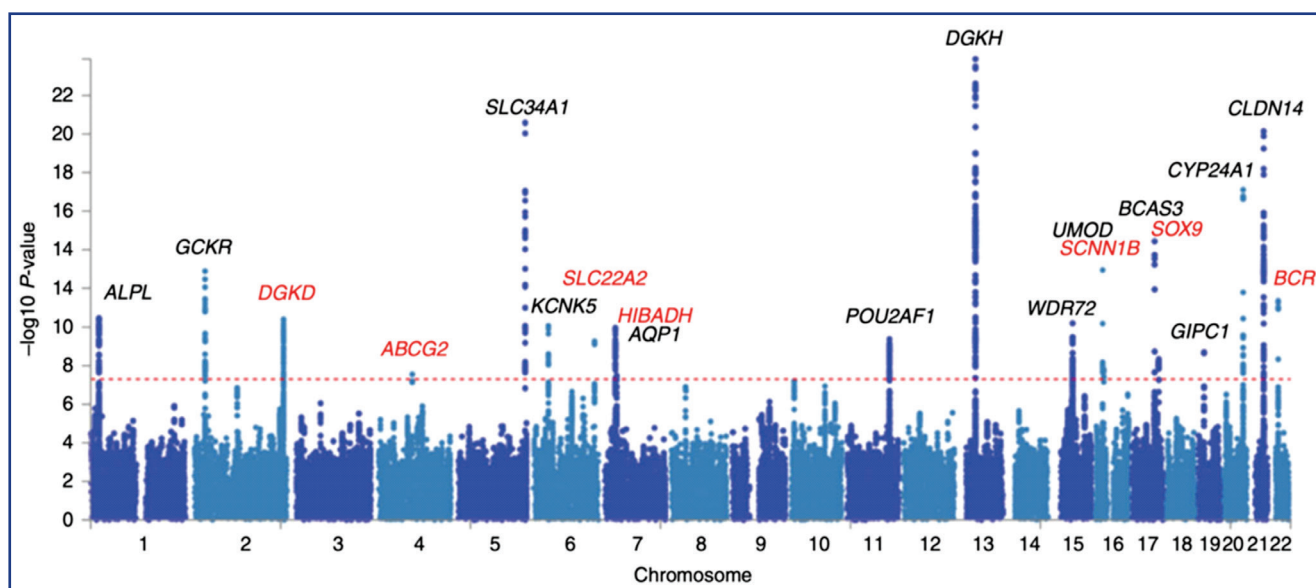


Рисунок 2 – Иллюстрация Манхэттенской диаграммы, изображающей несколько тесно связанных локусов. Каждая точка представляет собой SNP, ось X показывает геномное расположение, а ось Y – уровень ассоциации [7]

Толчком к началу GWAS послужило развитие технологий высокоточного генотипирования и завершение проекта «Геном человека» в 2003 году, который предоставил эталонную последовательность генома, что позволило исследователям выявить генетические вариации, связанные со сложными заболеваниями и признаками [8].

Первое успешное GWAS исследование было опубликовано в 2005 году, которое выявило генетические варианты, связанные с возрастной макулярной дегенерацией [9].

С тех пор исследования GWAS проводились для широкого спектра заболеваний и состояний, включая болезни сердца, диабет, болезнь Альцгеймера и многие виды рака.

Технология, используемая для GWAS, также развивалась с течением времени: новые методы позволяют анализировать большие наборы данных и выявлять более сложные генетические ассоциации [10].

Первое в мире GWAS-исследование при РМЖ было опубликовано в 2007 году и выявило новые локусы предрасположенности. В исследовании были изучены данные 4398 больных с РМЖ и 4316 испытуемых контрольной группы. Всего было проанализировано 227876 SNP, что составило покрытие приблизительно 77% известных общих SNP у европейцев при $r^2 > 0,5$. В результате обнаружены пять новых независимых локусов, связанных с РМЖ ($P < 10^{-7}$ с использованием стратифицированного теста Cochran-Armitage). Гены FGFR2, TNRC9/TOX3, MP3K1 и LSP1, обнаруженные во-

круг четырех локусов, идентифицированы как гены риска РМЖ. Наиболее сильно ассоциированный SNP находился в интроне 2 гена FGFR2, рецепторной тирозинкиназы, которая амплифицируется и сверхэкспрессируется в 5-10% опухолей молочной железы [11]. Локус 16q содержит гены-кандидаты TNRC9/TOX3 и LOC643714. TNRC9/TOX3 играет немаловажную роль в различных клеточных процессах, включая регуляцию генов и транскрипционный контроль [12]. MAP3K1, расположенный в локусе 5q, является геном, участвующим в сигнальной трансдукции, и ранее не сообщалось о его участии в развитии рака. LSP1 расположен в локусе 11p и представляет собой цитоскелетный белок, связывающий F-актин, экспрессируемый в кровеносных и эндотелиальных клетках. Другие доказательства ассоциации указывают на SNP вокруг гена H19, материнского импринтированного гена, который кодирует нетранслируемую мРНК, тесно вовлеченную в регуляцию IGF2. Пятый локус представляет собой интервал в 110 кб, не содержащий известных генов и расположенный в геномной области 8q24. Несмотря на отсутствие генов в сегменте 110 кб, область 8q24 содержит локусы, также ассоциированные с раком простаты и колоректальным раком [11].

В 2009 году для получения более глубоких знаний о генетических факторах, контролирующих развитие РМЖ, был создан проект «Совместное исследование онкологических генов и окружающей среды» (англ. collaborative oncological gene-environment study, COGS) путем сотрудничества четырех консорциумов. Проект состоял из мета-анализа девяти GWAS с участием 10 052 случаев РМЖ и 12 575 контролей. 29 807 случаев SNP были отобраны для дальнейшего генотипирования, также были добавлены результаты 41 исследования Консорциума по борьбе с раком молочной железы (англ. Breast Cancer Association Consortium, BCAC) с использованием 45 290 случаев и 41 880 контролей в популяции европейского происхождения. В результате совместных усилий SNP был выявлен в 41 новом локусе предрасположенности к РМЖ с геномной значимостью ($P < 5 \times 10^{-8}$) [13].

Несмотря на имеющиеся успехи GWAS в выявлении множеств генетических вариантов, существует разрыв между способностью обнаруживать эти ассоциации и способностью осмысленно интерпретировать их биологическое значение [14]. В настоящее время проблемы, стоящие перед GWAS, включают определение ассоциаций локусов для решения задач, поставленных перед исследователями [15, 16]. Новая тенденция в идентификации локусов восприимчивости продвинулась вперед, чтобы точно описать функциональные эффекты и гены-мишени. Хотя идентификация распространенных вариантов риска является развивающейся областью, она позволит создать рутинный метод скрининга для более ранней диагностики и направить стратегии лечения РМЖ. Связь SNP с определенным заболеванием получило название – полигенный индекс риска (polygenic risk score, PRS).

Основной проблемой при разработке и использовании PRS является обеспечение того, чтобы они одинаково подходили пациентам всех этнических групп. Если PRS не будут надлежащим образом исследованы, их использование в этих группах населения будет огра-

ничено, что еще больше усугубит существующие этнические различия в системах здравоохранения [17].

В исследованиях Wang S. и др. большинство вариантов генов, связанных с РМЖ было обнаружено у представителей европеоидной популяции. Однако многие из этих генетических рисков не передаются другим популяциям, при этом некоторые варианты вызывают риск в одной популяции и являются защитными в другой. Данное исследование показало, что из примерно 100 вариантов выявленных вариаций увеличивающие риск РМЖ у европейцев и азиатов, 30-40% были защитными в популяции африканского происхождения [18]. Эти исследования свидетельствуют о том, что исследования GWAS следует проводить с учетом специфики популяции, особенно у лиц не европейского происхождения, при этом учитывается все наследственные факторы, поскольку стратификация риска автоматически не переносится из одной популяции в другую.

Поскольку PRS являются относительно новыми в прогнозировании риска РМЖ, еще предстоит определить наилучший подход к доведению персонализированной оценки риска до сведения пациента, и хотя ли пациенты знать эту информацию по сравнению со стандартным скринингом. PROCAS (Прогнозирование риска развития рака при скрининге), WISDOM (Информирование женщин о необходимости скрининга в зависимости от показателей риска) и MyPeBS (Мой персонализированный скрининг молочной железы) – всё это крупномасштабные исследования, в которых изучается целесообразность определения PRS при РМЖ и то, как можно облегчить клиническое внедрение [19].

Материалы и методы: Проведен поиск данных литературы в базах PubMed, Scopus, GWAS Catalog Cochrane Database of Systematic Reviews и др., глубина поиска составила 20 лет, с фокусом на современные публикации.

Критерии включения:

- Исследования, опубликованные в течение последних 10 лет (с 2013 по 2023 год).

- Исследования, которые использовали GWAS для анализа генетических факторов, связанных с развитием РМЖ.

- Исследования, которые предоставляют достаточно достоверные данные для анализа.

Критерии исключения:

- Исследования, которые не фокусируются на генетических факторах, связанных с РМЖ.

- Исследования, которые не предоставляют достаточно достоверных данных для анализа.

Поиск совершен с использованием следующих ключевых слов: «рак молочной железы», «полногеномные ассоциированные исследования (англ. Genome-Wide Association Studies, GWAS)», «однонуклеотидный полиморфизм (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP)», «полигенный индекс риска (англ. polygenic risk score, PRS)» и др.

Результаты: На основе использованных критериев исключения и включения, ключевых слов в базах PubMed, Scopus, GWAS Catalog Cochrane Database of Systematic Reviews и др., нами было отобрано 11 значимых публикаций [20 - 30]. Результаты 8 исследований, в которых отражены конкретные данные по исследованию, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Перечень значимых публикаций GWAS с выявленными SNP, ассоциированных с развитием РМЖ

Авторы	Название исследования	Год публикации	Количество новых SNP обнаружено	Примеры обнаруженных SNP	Расположение SNP
Michailidou K. et al.	Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk [13]	2013	41	rs4808801	ELL
				rs3760982	LYPD5, KCNN4
				rs132390	EMID1
				rs6001930	MRTFA
				rs13387042	RN7SKP43, LINC01921
Michailidou K. et al.	Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer [20]	2015	15	rs6507583	SETBP1
				rs6507583	
				rs12405132	RNF115
Palomba G. et al.	Genome-wide association study of susceptibility loci for breast cancer in Sardinian population [21]	2015	2	rs2912780	FGFR2
				rs2193094	TOX3
Han M.R. et al.	Genome-wide association study in East Asians identifies two novel breast cancer susceptibility loci [22]	2016	2	rs12118297	LINC02801, LMO4
				rs16992204	LINC01426, LINC00160
Couch F.J. et al.	Identification of four novel susceptibility loci for estrogen receptor negative breast cancer [23]	2016	4	rs67073037	WDR43
				rs6562760	RNY1P8, MARK2P12
				rs188686860	CLK1/PPIL3
				rs115635831	PPIL3
Michailidou K.	Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci [25]	2017	65	rs60954078	ESR1, CCDC170
				rs141061110	FOXN3, FOXN3-AS1
				rs2965183	GATAD2A
Milne R.L. et al.	Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer [26]	2017	10	rs200648189	NCOA1
				rs6569648	L3MBTL3
				rs66823261	RPL23AP53
				rs17350191	ANXA13
Zhang H. et al.	Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses [29]	2020	32	rs5776993	GSTM2
				rs13277568	TRPS1
				rs4742903	SMC2

Обсуждение: К 2015 году насчитывалось более 90 установленных локусов предрасположенности к РМЖ, выявленных с помощью GWAS исследований. Ежегодно публикуются данные, выявляющие новые локусы восприимчивости, так к 2020 году их количество превышало 200 локусов (Таблица 1).

Группа исследователей провела мета-анализ, ограниченный женщинами европейского происхождения. Они работали с 11 GWAS, включающими 15 748 случаев РМЖ и 18 084 контрольных случая, а также дополнительно использовали данные из 41 исследования включавшее 46 785 случаев и 42 892 контрольных случая, генотипированных для оценки более 11 миллионов SNP. В результате было выявлено 15 новых локусов, связанных с РМЖ ($P < 5 \times 10^{-8}$) (Таблица 1) [20]. Следуя предположению, что анализ генетически однородной популяции может представлять собой дополнительный подход для выявления аллелей с низкой пенетрантностью, проведено исследование GWAS, где сравнивали данные 1431 пациентки с Сардинии с BRCA1/2-отрицательным РМЖ и 2171 здоровых пациенток. Всего было проанализировано 2 067 645 SNP. В исследовании сделан вывод о роли TNRC9/TOX3 и FGFR2 как генов предрасположенности у пациентов с РМЖ BRCA1/2-типа из сардинской популяции (Таблица 1) [21]. Это согласуется с распространенным мнением о том, что пациентки с РМЖ из разных регионов могут иметь различный генетический фон, который влияет на риск заболевания, обусловленный экспрессией генов предрасположенности с низкой пенетрантностью.

В 2016 году были опубликованы три GWAS-исследования, описывающих новые генетические локусы предрасположенности. Одно исследование включало 14 224 случая с РМЖ и 14 829 здоровых женщин Восточной Азии, где было обнаружено, что два SNP в двух локусах связаны с риском развития РМЖ на уровне значимости для всего генома, (один в 1p22.3, а другой в 21q22.12) (Таблица 1) [22]. Мета-анализ 11 GWAS исследований, включающих 4939 случаев гормон-отрицательных РМЖ и 14 352 контроля, в сочетании с 7333 случаями гормон-отрицательным и 42 468 контролями и 15 252 носителями мутации BRCA1, генотипированных на основании исследования iCOGS (Совместное исследование онкологических генов, от англ. Collaborative Oncological Gene-environment Study), выявил четыре ранее не идентифицированных локуса: 13q22 (KLF5), 2p23.2 (WDR43) и 2q33 (PPIL3) – с значимой геномной ассоциацией (Таблица 1) [23].

GWAS также может быть полезен для выявления SNP, связанных с ответом на антрациклин-содержащую неоадъювантную химиотерапию у больных РМЖ. Было выявлено два SNP, которые были значительно связаны с патологическим полным ответом после неоадъювантной химиотерапии. При анализе геномной структуры 401 пациенток, получивших лечение на основе антрациклинов, обнаружено, что только один SNP, расположенный в гене WT1, был связан с патологическим полным ответом, что позволяет предположить, что ген WT1 может быть потенциальной мишенью неоадъювантной терапии на основе антрациклинов при РМЖ [24].

65 новых локусов восприимчивости было идентифицировано в исследовании, проведенном Michailidou и др. (2017), и еще 10 – в исследовании Milne и др. (2017), в результате чего общее число известных генетических вариантов превысило 170 (Таблица 1) [25, 26].

Ferreira и др. (2019) идентифицировали 26 генов, которые никогда не были обнаружены и могут быть мишенью для всех вариантов генов риска РМЖ. В результате исследования было обнаружено, что семь областей связаны со всеми фенотипами РМЖ, а четыре области были связаны с гормон-отрицательными РМЖ [27]. Кроме того, Мортон и др. (2017) подтвердили, что ген TAGLN (rs74949440) на хромосоме 11q23 и ген RPS6KC1 (rs17020562) на хромосоме 1q32.3 были значительно связаны с риском развития РМЖ у женщин, которым в детстве была проведена лучевая терапия на грудную клетку по поводу любой злокачественной патологии [28]. В ходе исследования Н. Zhang и др. были изучены гены более 133 000 женщин с РМЖ и 113 000 контроля, а также более 18 000 женщин с мутацией в гене BRCA1. В результате выявлены 32 новых SNP, увеличивающих риск развития РМЖ, причём 5 из этих локусов продемонстрировали обратную связь с гормон-позитивным и гормон-отрицательным РМЖ. Авторы полагают, что эти результаты позволяют лучше понять генетическую предрасположенность к подтипам РМЖ и послужат основой для разработки полигенных шкал риска для конкретных подтипов (Таблица 1) [29].

К настоящему времени в РК проведены пилотные проекты с использованием малой когорты по изучению полиморфизмов, связанных с развитием РМЖ [30]. В период с 2021 по 2023 гг. нами проводится GWAS исследование, в которое включены более 1300 женщин казахской популяции с диагнозом РМЖ, в рамках научно-технической программы “Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан”, инициированной МЗ и МОН РК. Проект находится на стадии анализа данных и выявления полиморфизмов, характерных для женщин казахской популяции.

Заключение: В заключение можно сказать, что исследование методом GWAS играют важную роль в понимании генетических основ РМЖ. Благодаря этим исследованиям было обнаружено множество генетических вариантов, связанных с повышенным риском развития РМЖ. GWAS позволяют нам лучше понять биологические механизмы, лежащие в основе РМЖ, и предоставляют новые возможности для разработки индивидуализированных подходов к диагностике, профилактике и лечению данного заболевания. Более глубокое понимание генетических основ РМЖ, достигнутое благодаря данным, полученным при помощи GWAS, открывает новые перспективы в борьбе с РМЖ.

Список использованных источников:

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Рак молочной железы: информационный бюллетень. – 12 июля 2023 г. [Vsemirnaya organizaciya zdorvoohraneniya (VOZ). Rak molochnoj zhelezy: informacionnyj byulleten'. – 12 iyulya 2023 g. (in Russ)]. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. 25.09.2023
2. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Оңғарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылқайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2021 год: Статистические и аналитические материалы – Алматы: КазНИИОУР, 2022. – 226 с. [Kajdarova D.R., Shatkovskaja O.V., Ongarbaev B.T., Sejsenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkajdarova A.Zh.,

Laurent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2021god: Statisticheskie i analiticheskie materialy. – Алматы: КазНИИОУР, 2022. – 226 с. (in Russ)]. <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2020-god/>

3. Screening, survival and mortality for breast cancer. OECD Indicators: Paris, OECD Publishing, 2017. – P. 216. <https://doi.org/10.1787/199991312>

4. Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., Vries J., Okada Y., Martin A.R., Martin H.C., Lappalainen T., Posthuma D. Genome-wide association studies // Nat. Rev. Methods Primers. – 2021. – Vol. 59. – P. 1-21. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>

5. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J., Goldstein D.B., Hindorf L.A., Hunter D.J., McCarthy M.I., Ramos E.M., Cardon L.R., Chakravarti A., Cho J.H., Guttmacher A.E., Kong A., Kruglyak L., Mardis E., Rotimi C.N., Slatkin M., Valle D., Whittemore A.S., Boehnke M., Visscher P.M. Finding the missing heritability of complex diseases // Nature. – 2009. – Vol. 461(7265). – P. 747-753. <https://doi.org/10.1038/nature08494>

6. Reed E., Nunez S., Kulp D., Qian J., Reilly M.P., Foulkes A.S. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation // Statistics in medicine. – 2015. – Vol. 34(28). – P. 3769–3792. <https://doi.org/10.1002/sim.6605>

7. Howles S.A., Wiberg A., Goldsworthy M., Bayliss A.L., Gluck A.K., Ng M., Groat E., Tanikawa C., Kamatani Y., Terao C., Takahashi A., Kubo M., Matsuda K., Thakker R.V., Turney B.W., Furniss D. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease // Nature communications. – 2019. – Vol. 10(1). – P. 5175. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13145-x>

8. Green E.D., Watson J.D., Collins F.S. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology // Nature. – 2015. – Vol. 526(7571). – P. 29-31. <https://doi.org/10.1038/526029a>

9. Klein R.J., Zeiss C., Chew E.Y., Tsai J.Y., Sackler R.S., Haynes C., Henning A.K., SanGiovanni J.P., Mane S.M., Mayne S.T., Bracken M.B., Ferris F.L., Ott J., Barnstable C., Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration // Science. – 2005. – Vol. 308(5720). – P. 385–389. <https://doi.org/10.1126/science.1109557>

10. Welter D., MacArthur J., Morales J., Burdett T., Hall P., Junkins H., Klemm A., Flicek P., Manolio T., Hindorf L., Parkinson H. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations // Nucleic acids research. – 2014. – Vol. 42. – P. 1001-1006. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1229>

11. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D., Thompson D., Ballinger D.G., Struwing J.P., Morrison J., Field H., Luben R., Wareham N., Ahmed S., Healey C.S., Bowman R., Meyer K.B., Haiman C.A., Kolonel L.K., Henderson B.E., Le Marchand L., Ponder B.A. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // Nature. – 2007. – Vol. 447(7148). – P. 1087-1093. <https://doi.org/10.1038/nature05887>

12. Shan J., Dsouza S.P., Bakhru S., Al-Azwani E.K., Ascierto M.L., Sastry K.S., Bedri S., Kizhakayil D., Aigha I.I., Malek J., Al-Bozom I., Gehani S., Furtado S., Mathiowitz E., Wang E., Marincola F.M., Chouchane L. TNRC9 downregulates BRCA1 expression and promotes breast cancer aggressiveness // Cancer Res. – 2013. – Vol. 73(9). – P. 2840-2849. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>

13. Michailidou K., Hall P., Gonzalez-Neira A., Ghoussaini M., Dennis J., Milne R.L., Schmidt M.K., Chang-Claude J., Bojesen S.E., Bolla M.K., Wang Q., Dicks E., Lee A., Turnbull C., Rahman N., Fletcher O., Peto J., Gibson L., Dos Santos Silva I., Easton D.F. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk // Nat. Genet. – 2013. – Vol. 45(4). – P. 353–361. <https://doi.org/10.1038/ng.2563>

14. Qian D.C., Byun J., Han Y., Greene C.S., Field J.K., Hung R.J., Brhane Y., Mclaughlin J.R., Fehrer G., Landi M.T., Rosenberger A., Bickelböller H., Malhotra J., Risch A., Heinrich J., Hunter D.J., Henderson B.E., Haiman C.A., Schumacher F.R., Eeles R.A., Amos C.I. Identification of shared and unique susceptibility pathways among cancers of the lung, breast, and prostate from genome-wide association studies and tissue-specific protein interactions // Hum. Mol. Genet. – 2015. – Vol. 24(25). – P. 7406-7420. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv440>

15. Uitterlinden A.G. An Introduction to Genome-Wide Association Studies: GWAS for Dummies // Seminars in reproductive medicine. – 2016. – Vol. 34(4). P. 196–204. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585406>

16. Wang M.H., Cordell H.J., Van Steen K. Statistical methods for genome-wide association studies // Seminars in cancer biology. – 2019. – Vol. 55. P. 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.04.008>

17. Martin A.R., Kanai M., Kamatani Y., Okada Y., Neale B.M., Daly M.J. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities // Nat. Genet. – 2019. – Vol. 51(4). – P. 584-591. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0379-x>

18. Wang S., Qian F., Zheng Y., Ogundiran T., Ojengbede O., Zheng W., Blot W., Nathanson K.L., Hennis A., Nemesure B., Amb S., Olopade O.I., Huo D. Genetic variants demonstrating flip-flop phenomenon and breast cancer risk prediction among women of African ancestry // Breast Cancer Res. Treat. – 2018. – Vol. 168(3). – P. 703-712. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4638-1>

19. Saghatian M., Abehsera M., Yamgnane A., Geyl C., Gauthier E., Hélin V., Bazire M., Villoing-Gaudé L., Reyes C., Gentien D., Golmard L., Stoppa-Lyonnet D. Feasibility of personalized screening and prevention recommendations in the general population through breast cancer risk as-

session: results from a dedicated risk clinic // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2022. – Vol. 192(2). – P. 375–383. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06445-8>

20. Michailidou K., Beesley J., Lindstrom S., Canisius S., Dennis J., Lush M.J., Maranian M.J., Bolla M.K., Wang Q., Shah M., Perkins B.J., Czene K., Eriksson M., Darabi H., Brand J.S., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G., Flyger H., Nielsen S.F., Rahman N., Easton D.F. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47(4). – P. 373–380. <https://doi.org/10.1038/ng.3242>

21. Palomba G., Loi A., Porcu E., Cossu A., Zara I., Budroni M., Dei M., Lai S., Mulas A., Olmeo N., Ionta M.T., Atzori F., Cuccuru G., Pitzalis M., Zoledziwska M., Olla N., Lovicu M., Pisano M., Abecasis G.R., Uda M., Palmieri G. Genome-wide association study of susceptibility loci for breast cancer in Sardinian population // *BMC cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 383. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1392-9>

22. Han M.R., Long J., Choi J.Y., Low S.K., Kweon S.S., Zheng Y., Cai Q., Shi J., Guo X., Matsuo K., Iwasaki M., Shen C.Y., Kim M.K., Wen W., Li B., Takahashi A., Shin M.H., Xiang Y.B., Ito H., Kasuga Y., Zheng W. Genome-wide association study in East Asians identifies two novel breast cancer susceptibility loci // *Hum. Mol. Genet.* – 2016. – Vol. 25(15). – P. 3361–3371. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw164>

23. Couch F.J., Kuchenbaecker K.B., Michailidou K., Mendoza-Fandino G.A., Nord S., Lilyquist J., Olsowd C., Hallberg E., Agata S., Ahsan H., Aittomäki K., Ambrosone C., Andrulis I.L., Anton-Culver H., Arndt V., Arun B.K., Arver B., Barile M., Barkardottir R.B., Barrowdale D., Antoniou A.C. Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer // *Nat. Comm.* – 2016. – Vol. 7. – P. 11375. <https://doi.org/10.1038/ncomms11375>

24. Wu L., Yao L., Zhang H., Ouyang T., Li J., Wang T., Fan Z., Fan T., Lin B., Yin C.C., Xie Y. A genome-wide association study identifies WT1 variant with better response to 5-fluorouracil, pirarubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7(4). – P. 5042–5052. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5837>

25. Michailidou K., Lindström S., Dennis J., Beesley J., Hui S., Kar S., Lemaçon A., Soucy P., Glubb D., Rostamianfar A., Bolla M.K., Wang Q., Tyrer

J., Dicks E., Lee A., Wang Z., Allen J., Keeman R., Eilber U., French J.D., Easton D.F. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci // *Nature.* – 2017. – Vol. 551(7678). – P. 92–94. <https://doi.org/10.1038/nature24284>

26. Milne R.L., Kuchenbaecker K.B., Michailidou K., Beesley J., Kar S., Lindström S., Hui S., Lemaçon A., Soucy P., Dennis J., Jiang X., Rostamianfar A., Finucane H., Bolla M.K., McGuffog L., Wang Q., Aalfs C.M., Adams M., Adlard J., Simard J. Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer // *Nat. Genet.* – 2017. – Vol. 49(12). – P. 1767–1778. <https://doi.org/10.1038/ng.3785>

27. Ferreira M.A., Gamazon E.R., Al-Ejeh F., Aittomäki K., Andrulis I.L., Anton-Culver H., Arason A., Arndt V., Aronson K.J., Arun B.K., Asseryanis E., Az-zollini J., Balmaña J., Barnes D.R., Barrowdale D., Beckmann M.W., Behrens S., Benítez J., Bermisheva M., Biłkowska K., Chenevix-Trench G. Genome-wide association and transcriptome studies identify target genes and risk loci for breast cancer // *Nat. Comm.* – 2019. – Vol. 10(1). – P. 1741. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08053-5>

28. Morton L.M., Sampson J.N., Armstrong G.T., Chen T.H., Hudson M.M., Karlins E., Dagnall C.L., Li S.A., Wilson C.L., Srivastava D.K., Liu W., Kang G., Oeffinger K.C., Henderson T.O., Moskowitz C.S., Gibson T.M., Merino D.M., Wong J.R., Hammond S., Neglia J.P., Robison L.L. Genome-Wide Association Study to Identify Susceptibility Loci That Modify Radiation-Related Risk for Breast Cancer After Childhood Cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2017. – Vol. 109(11). – P. 58. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx058>

29. Zhang H., Ahearn T.U., Lecarpentier J., Barnes D., Beesley J., Qi G., Jiang X., O'Mara T.A., Zhao N., Bolla M.K., Dunning A.M., Dennis J., Wang Q., Ful Z.A., Aittomäki K., Andrulis I. L., Anton-Culver H., Arndt V., Aronson K.J., Arun B.K., García-Closas M. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses // *Nat. Genet.* – 2020. – Vol. 52(6). – P. 572–581. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0609-2>

30. Kairov U., Molkenov A., Sharip A., Rakhimova S., Seiduly M., Rhie A., Kozhamkulov U., Zhabagin M., Kim J.I., Lee J.H., Terwilliger J.D., Seo J.S., Zhumadilov Z., Akilzhanova A. Whole-Genome Sequencing and Genomic Variant Analysis of Kazakh Individuals // *Front. Genet.* – 2022. – Vol. 13. – P. 902804. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.902804>

АНДАТПА

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ГЕНОМДЫҚ АССОЦИАТИВТІ ЗЕРТТЕУІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Д.Р. Қайдарова^{1,2}, Н.А. Омарбаева^{1,2}, Д.Х. Омаров², Ә.Ж. Әбдірахманова¹, Қ.Қ. Смағұлова¹, Т.Г. Гончарова¹

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

Өзектілігі: Сүт безі обыры (СБО) Қазақстан Республикасындағы денсаулық сақтаудың негізгі проблемаларының бірі болып табылады. Қазақстанда және бүкіл әлемде сүт безі қатерлі ісігінің дамуына ықпал ететін генетикалық факторларды анықтау үшін геномдық ассоциативті зерттеулер жүргізілуде (ағылш. genome-wide association studies, GWAS). GWAS әдісі белгілі бір бір нуклеотидті полиморфизмдер арасындағы байланысты табуға көмектеседі (ағылш. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) геномда және патологиялық жағдайлардың дамуында, соның ішінде СБО, 170-тен астам геномдық учаскелерді анықтау. СБО-мен байланысты локустарды іздеуден басқа, бұл зерттеулер реттеуші аймақтарда орналасқан SNP арқылы СБО тұқым қуалаушылық туралы түсінігімізді, сондай-ақ емдеуді жекелендіру мақсатында дәрілік заттардың метаболизмімен байланысты ДНҚ нұсқаларын анықтауды кеңейтті.

Зерттеудің мақсаты – GWAS негізіндегі генетика саласындағы заманауи әдістердің негізгі тұжырымдамаларын қамту.

Әдістері: Тиісті ақпаратты іріктеу және талдау үшін PubMed, Scopus, WOS Catalog Cochrane database of Systematic Reviews және т.б. базаларында әдебиет деректерін іздеу жүргізілді.

Нәтижелері: Мақалада СБО саласындағы маңызды GWAS зерттеулері сипатталған, аурудың дамуымен байланысты белгілі бір гендер сипатталған, кемшіліктер анықталған, сондай-ақ Қазақстан Республикасында GWAS одан әрі даму стратегиялары анықталған.

Қорытынды: GWAS нәтижелері сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупіне ықпал ететін биологиялық механизмдер туралы түсінігімізді жақсартуға көмектесті және сайып келгенде, ауруды емдеудің жаңа мақсатты әдістерінің дамуына әкелуі мүмкін.

Түйінді сөздер: Сүт безі обыры, толық геномдық қауымдастырылған зерттеулер (Genome-Wide Association Studies), бір нуклеотидті полиморфизм (Single Nucleotide polymorphism), полигендік тәуекел индексі (polygenic risk score).

ABSTRACT

GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IN BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

D.R. Kaidarova^{1,2}, N.A. Omarbayeva^{1,2}, D.H. Omarov², A.J. Abdrakhmanova¹, K.K. Smagulova¹, T.G. Goncharova¹

¹«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
²«S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Breast cancer (BC) is one of the major health problems in the Republic of Kazakhstan. Genome-wide association studies (GWAS) are used to identify genetic factors contributing to breast cancer development in Kazakhstan and worldwide. The GWAS method consistently helps

to find associations between certain single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the genome and the development of pathological conditions, including breast cancer, by identifying more than 170 genomic sites. In addition to searching for loci associated with BC, these studies have expanded our understanding of BC heritability using SNPs located in regulatory areas and identifying DNA variants associated with drug metabolism for treatment personalization purposes.

The study aimed to highlight the key concepts of modern methods in genetics based on GWAS.

Methods: A literature search in PubMed, Scopus, GWAS Catalog, Cochrane Database of Systematic Reviews, etc., was performed to select and analyze relevant information

Results: The article describes significant GWAS studies in the field of breast cancer, describes certain genes associated with the development of the disease, identifies shortcomings, and identifies further strategies for the development of GWAS in the Republic of Kazakhstan

Conclusion: The results of this study have improved our understanding of the biological mechanisms that contribute to breast cancer risk and may ultimately lead to the development of new targeted therapies for the disease

Keywords: Breast cancer, Genome-Wide Association Studies (GWAS), Single Nucleotide Polymorphism (SNP), polygenic risk score (PRS).

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование профинансировано в рамках научно-технической программы ПЦФ МЗ РК OR12165486

«Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан».

Вклад авторов: вклад в концепцию – Кайдарова Д.Р., Абдрахманова А.Ж.; научный дизайн – Гончарова Т.Г., Омарбаева Н.А., Смагулова К.К.; исполнение заявленного научного исследования – Кайдарова Д.Р., Омарбаева Н.А., Омаров Д.Х., Абдрахманова А.Ж., Смагулова К.К., Гончарова Т.Г.; интерпретация заявленного научного исследования – Кайдарова Д.Р., Омарбаева Н.А., Омаров Д.Х., Абдрахманова А.Ж., Смагулова К.К., Гончарова Т.Г.; создание научной статьи – Кайдарова Д.Р., Омарбаева Н.А., Абдрахманова А.Ж., Смагулова К.К., Гончарова Т.Г., Омаров Д.Х.

Сведения об авторах:

Кайдарова Диляра Радиковна – д.м.н., профессор, академик НАН РК, Председатель Правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272921064, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0969-5983;

Омарбаева Назгуль Айдарбековна – врач-онколог Центра опухолей молочной железы (ЦОМЖ) АО «КазНИИОиР», сотрудник отдела науки КазНИИОиР, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051307339, e-mail: nazgulek87@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5500-1495;

Омаров Дильяр Хакимович (корреспондирующий автор) – врач-интерн, НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан; младший научный сотрудник АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77473705165, e-mail: dilyaromarov1998@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6383-6348;

Абдрахманова Алия Жаналыковна – д.м.н., зав. отделения ЦОМЖ АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77007117379, e-mail: aabdrahmanova66@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0986-1328;

Смагулова Калдыгуль Кабаковна – к.м.н., заведующая отделением дневного стационара химиотерапии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017615973, e-mail: akaldyguul@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1647-8581;

Гончарова Татьяна Георгиевна – д.б.н., учёный секретарь АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77052071214, e-mail: goncharova2004@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2524-8750.

Адрес для корреспонденции: Омаров Д.Х., младший научный сотрудник АО «КазНИИОиР», пр-т Абая, 91, Алматы 050000, Республика Казахстан.

Благодарность: Авторы выражают благодарность выпускнице Haileybury Almaty Клименко Нурие за помощь в подготовке и адаптации литературного материала.

THE DEGREE OF AWARENESS OF THE POPULATION OF THE KARAGANDA REGION ON THE INCIDENCE AND PREVENTION OF COLORECTAL CANCER: A LITERATURE REVIEW

A.M. MUTAN¹

¹«Karaganda medical university» NPJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Colorectal cancer (CRC) is the leading cancer in yearly morbidity and mortality. WHO forecasts that 2030 CRC incidence will exceed 2.2 million cases yearly, and mortality will increase to 1.1 million yearly. More than 3,000 new cases of colorectal cancer are detected annually in Kazakhstan. In disease control, it is necessary to develop preventive measures as much as possible. Preventive measures play a crucial role in reducing mortality from this disease. One of the most critical issues is the lack of public awareness about the disease.

The study analyzes the global experience in preventing colorectal cancer to develop measures to raise public awareness.

Methods: A continuous search was performed in the PubMed, CrossRe, Scopus, and Cochrane databases for 2013-2023 for the keywords "colorectal cancer," "risk factors," "public awareness," "medical literacy," "morbidity," and "prevention." In total, more than 75 scientific articles and 500 abstracts were reviewed.

Results: The problem is aggravated by the fact that among patients with an oncological diagnosis, patients with colorectal cancer, or patients with a confirmed diagnosis of the disease, there is insufficient information about this disease, and they neglect preventive measures. Firstly, we insist that the population is not fully aware of the responsibility for their health (this is influenced by a false sense of shame and insufficient awareness of the disease), and secondly, primary prevention is essential. Accordingly, it is necessary to increase the effectiveness of screening programs, improve awareness, and organize full-fledged assistance from the state in disease control.

Conclusion: Colorectal cancer is an urgent disease that occupies an essential place in Kazakhstan's list of oncological diseases. Due to the increased awareness of the population about this disease and the correct solution to prevention issues, it will be possible to reduce the incidence among patients. In this regard, it is necessary to widely disseminate information about the disease among the population and increase patients' responsibility for their health.

Keywords: colorectal cancer, risk factors, public awareness, medical literacy, morbidity, prevention.

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is the leading cancer in the most common non-contagious diseases of the last 20 years. Colorectal cancer control is becoming increasingly important and challenging to solve. In particular, among socially significant diseases, cancer incidence ranks second after cardiovascular diseases. Colorectal cancer ranks second in men and third in women in prevalence worldwide. According to statistics, cancer is more common in men than women. The disease got younger in recent years. A decade or more ago, cancer was frequent in people over 65, and now it is common below 50. However, the bold reforms of the state in health control are decisive and vital for disease prevention. In particular, thanks to the regular organization of screening measures and the public awareness that these measures will be effective, it will be possible to prevent the disease early.

The study analyzes the global experience in preventing colorectal cancer to develop measures to raise public awareness.

Materials and methods: A search was performed using PubMed, CrossRef, Scopus, and Cochrane databases

for 2013-2023, publications of the world scientific literature on the risk factors of CRC and their prevention and on the issue of determining the degree of public awareness were studied. A continuous search was used for the keywords "colorectal cancer," "risk factors," "public awareness," "medical literacy," "morbidity," and "prevention." More than 75 scientific articles and more than 500 theses were reviewed.

Results: Colorectal cancer (CRC) consistently ranks third in the structure of cancer cases. There is a tendency to increase the morbidity of CRC in people under 50. The WHO considers colorectal cancer the third most common after lung and breast cancer (1.9 million cases in 2020). It accounts for 10.2% of all tumor types worldwide and is the second leading cause of cancer mortality (935 thousand cases in 2020). WHO forecasts that 2030 CRC incidence will exceed 2.2 million cases yearly, and mortality will increase to 1.1 million yearly [1]. More than 3,000 new cases of colorectal cancer are detected annually in Kazakhstan. Colorectal cancer (CRC) screening has been carried out in Kazakhstan since 2011. Every year, as part of CRC screening, about 850-980 thousand

men and women are examined at 50-70 years old. However, over the past 4-5 years, there has been a decrease in CRC detection from 6 to 3 cases per 10,000 screened patients, an increase in colonoscopy rejection with positive tests, and, as a result, an increase in missed CRC detection cases.

The low awareness of the male population should be noted in matters of awareness of the symptomatic and prevention of colorectal cancer [2]. The International Agency for Research on Cancer considers that the highest incidence of CRC is observed in Australia, New Zealand, North America, Europe, and Japan. The lowest is in Asia and Africa (India, Oman, Pakistan, Algeria, etc.), which may be due to changes in lifestyle and diet patterns of the population. It is due to the need for timely diagnostics, the low economic potential of these countries, and the poor quality of the information provided. In regions where the highest level of CRC morbidity is determined, morbidity trends are multidirectional, so CRC morbidity is stabilized in Europe and declined in North America [3-5]. A statistical analysis of epidemio-

logical data from 2015-2020 showed that CRC morbidity and mortality are heterogeneous and vary in countries with high and low human development indices (HDI). According to these data, the division of countries into three groups was carried out: in the first group, there is a tendency to increase morbidity and mortality simultaneously; in the second group, there is an increase in morbidity but a decrease in mortality; in the third group – a decrease in morbidity and mortality [6].

Lifestyle-related risk factors make a dominant contribution to the increase in CRC frequency. However, genetic predisposition plays a minor role (about 30% of CRC cases are classified as genetically deterministic) [7]. Several epidemiological control studies data confirmed it. It has been shown that CRC is more common in countries with a “Western lifestyle” (low dietary fiber content, mainly refined foods, high percentage of red meat consumption). In addition, some countries with a low CRC at first (Vietnam, India) can note their growth after economic growth and adaptation to the “Western way of life” [8].

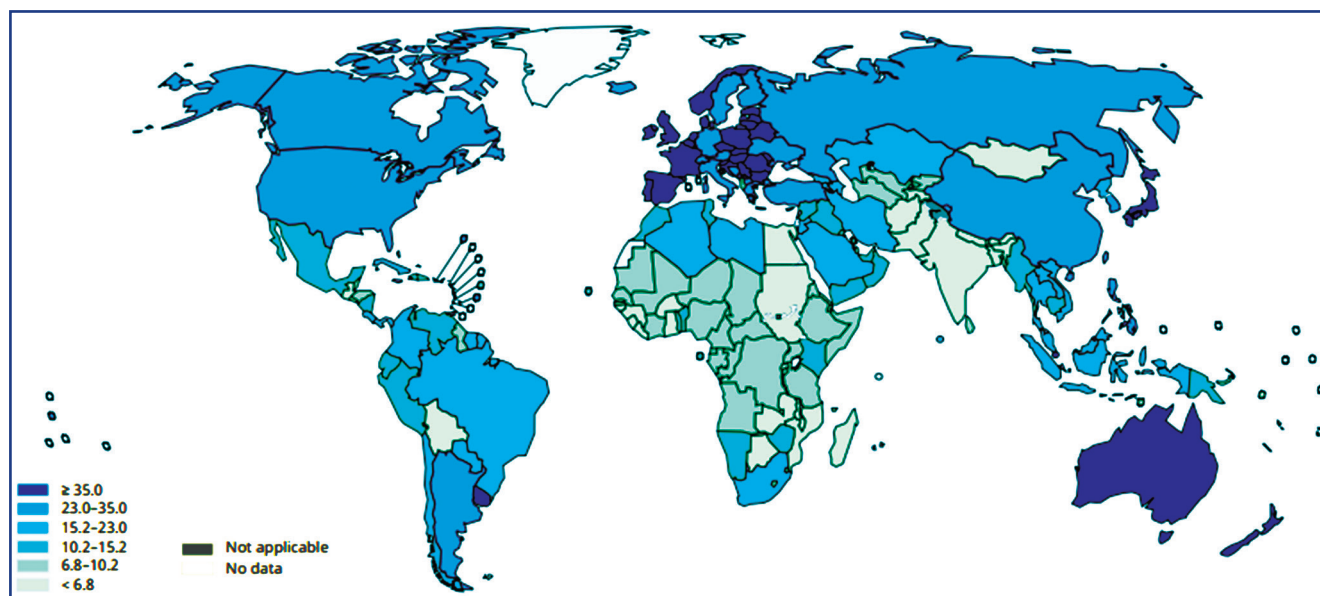


Figure 1 – Cartogram of standardized indicators of global colorectal cancer (GLOBOCAN 2020 data, both sexes, all ages) [9]

CRC primary prevention aims to prevent the disease by eliminating modifiable risk factors. These include consuming foods rich in dietary fiber and ballast, a sedentary lifestyle, excessive consumption of refined fats and red meat, smoking, alcohol abuse, and obesity [10]. A diet rich in dietary fiber (rich in vegetables and fruits) is the most studied protective factor about the development of CRC, characterized by a decrease in the incidence of about 40%. However, the role of this factor in CRC prevention of different localization is different: it is effective in preventing proximal CRC. It practically does not change the anus cancer morbidity.

On the other hand, eating large amounts of red meat and refined fats increases the risk of developing

CRC [11]. Smoking increases the risk of CRC twice and gives a poor standard of living [12]. Data on the impact of alcohol consumption on the morbidity and mortality of CRC vary among the authors. It has been shown that an increase in the incidence of CRC (distal and proximal localization) is associated only with excessive (more than 23 g per day) consumption of alcohol, moderate and moderate use of which is not associated with an increase in the incidence [13]. The probability of the occurrence of CRC in drinks consumed daily was studied. Drinking chlorinated water for 30 years increases the risk of colon cancer by 1.4 times [14]. Inflammation also plays a vital role in the pathogenesis of CRC: activation of inflammatory signaling pathways

is fundamental, the most important of which is the signaling pathway regulated by the transcription factor NF- κ B; methylation of several sensitive genes in which cytokines (especially tumor necrosis factor) play an important role [15]. However, bad diet, obesity, smoking,

alcohol intake, toxins exposure, and infectious diseases activate signaling inflammatory pathways. The authors of reports published in recent decades indicate that inflammation plays an essential role in all stages of malignant cell transformation [16].

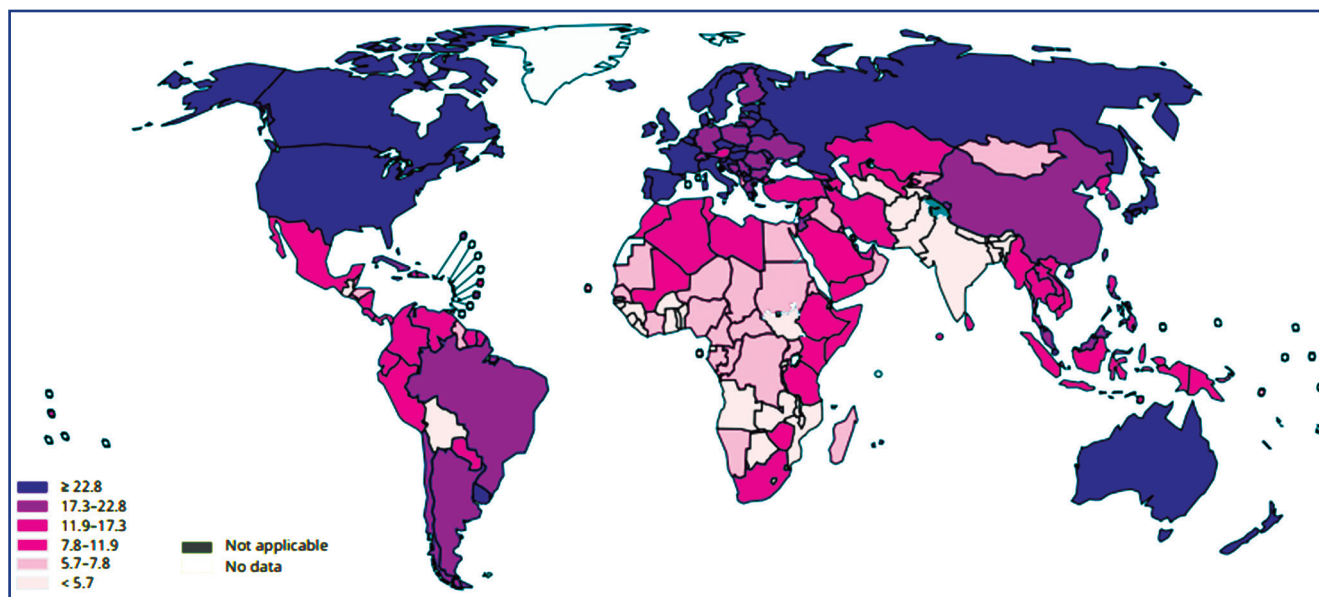


Figure 2 – Cartogram of standardized global colorectal cancer mortality (GLOBOCAN 2020 data, both sexes, all ages) [9]

Many authors consider that the level of physical activity is of great importance in preventing CRC. For the first time in an experiment in mice in 1952, a decrease in the risk of HPV of various localizations, including CRC, was observed with increased physical activity [17-18]. A meta-analysis of 52 studies showed that physical activity reduced the risk of CRC by 20-30%. At the same time, the authors indicate that even a small load (walking 3-4 hours a week) contributes to a decrease in risk by more than 15% [19]. The main mechanisms of a mobile lifestyle's preventive effect are stimulating the motility of the gastrointestinal tract and preventing obesity [20]. Various meta-analyses and systematic reviews discuss screening programs' role in preventing CRC incidence and mortality. In part of the studies, CRC screening has been shown to reduce both the incidence and mortality from cancer. However, the authors of many works note that screening programs can reduce mortality but not the incidence of CRC [21].

There are invasive screening methods (colonoscopy, sigmoidoscopy) and non-invasive (stool and blood tests, radiation examination methods). Fecal occult blood tests are often used: (gFOBT and FIT. Gfobt) or guaiac occult blood test (guaiac fecal occult blood test) is based on the determination of heme peroxidase activity in feces. This method is one of the most studied, used since the 1970s for screening in many European countries (Croatia, Portugal, Finland, etc.). The advantages of the test include low cost and ease of execution. To increase the effectiveness of Gfobt, its highly sensi-

tive modifications — Hemoccult Sensa and Hemoccult ICT- have been developed, making it possible to detect low hemoglobin concentrations. According to different CRC results, the sensitivity of different Gfobt tests varies from 31-63%, and the specificity is 92-96%. Colonoscopy is the "gold standard" for CRC screening with high sensitivity and specificity [22-24]. Precancerous significant intestine diseases include one or more adenomas (polyps) of the large intestine, nonspecific ulcerative colitis, and Crohn's disease. Detecting polyps is vital in cancer prevention, as colon cancer often develops from polyps. The risk of a colon polyp becoming cancerous is high: in a polyp less than 1 cm in size – 1.1%, 1-2 cm – 7.7%, more than 2 cm – 42%, in the middle – 8.7% [25]. Risk factors include whether the patient's age is over 50 years, if he has previously suffered from female genital and breast cancer, or if he has colon cancer. Timely detection of colorectal cancer involves early diagnosis, that is, in the absence of all clinical manifestations of the disease and preclinical stages. Screening or early detection of colorectal cancer is done through the finger, endoscopic, and hemocult tests. About 70% of all rectal carcinomas are detected by a finger examination of the rectum.

Therefore, digital rectum examination is mandatory in preventive examinations by a gynecologist, urologist, and doctors of other specialties. When using modern flexible sigmoidoscopes with a length of 60 cm, it is possible to detect 55% adenoma and carcinoma of the de novo developing Sigmoid and rec-

tum. The sensitivity of this method is 85%. The American Association of Doctors recommends performing a sigmoidoscopy every 3-5 years from age 50 in people who do not complain of intestinal dysfunction. However, the possibility of using these methods for extensive screening seems doubtful due to their complexity and high cost. Therefore, most oncologists recommend limiting themselves primarily to these examination methods among people with increased risk factors for colorectal cancer [26-27]. The primary and early symptom of colorectal cancer is the appearance of blood in the stool. That is why the fecal occult blood test is a "classic" test used to diagnose colon and rectal cancer early. To date, it is considered a laboratory study recommended for annual examination for the timely diagnosis of colorectal cancer in all people over 50 [28]. Patients face multifaceted problems resulting from the disease due to a lack of awareness of CRC risk factors and symptoms [29]. Research has shown that raising awareness of CRC in the general population and participating in cancer screening early treatment may increase opportunities for disease control, decrease prevalence, and increase survival [30].

Discussion: It was mentioned above that the main event in colorectal cancer control is a preliminary examination. In this regard, the implementation of screening programs in the country's healthcare system is supported as much as possible. As a result, we can detect malignant diseases promptly, reducing the mortality rate from diseases. Scientific articles in the literature review show that colorectal cancer is increasing over the years, is getting younger, and is more prevalent in men than women. Adopting a healthy lifestyle, as well as a healthy diet, reduces the risk of CRC. Territorial levels of incidence of malignant neoplasms, including CRC, showed that there are regions that are leading in terms of annual incidence indicators (Pavlodar, Kostanay, North Kazakhstan, East Kazakhstan, Karaganda regions), which determines the need for active primary and secondary prevention of CRI in these regions, as well as the work of other specialists. At the same time, the South Kazakhstan region, Kyzylorda, and Mangistau regions gave meager rates of CRC incidence not only by the country's standards but also on a global scale. However, these indicators may be lower due to other factors.

There are changes in indicators due to false feelings of shame, lack of timely examination due to incorrect information, etc. As noted, screening measures are essential to prevent CRC mortality and morbidity. The following simple rules can be included in the screening measures. On the day of the procedure, the number of patients who refused a colonoscopy and those who gave consent but changed their minds during the procedure should be recorded. According to the calculations, on the day of the procedure, the number of cases of cancellation of the consent to the study should be less than 5%, and during the study — less than 1% of cases of cancellation of the consent. The screen-

ing program must also guarantee compliance with the consent procedure; it should include a detailed explanation of the essence of the upcoming study and the need to prepare for it, as well as a discussion of all the risks and benefits associated with conducting the study. Patients should also be aware that a severe illness can be missed and that early and late complications are very likely. After the examination, patients should be allowed to consult directly 24 hours a day in case of complications after the procedure. In the study, people can deny their consent. In addition, patients should be informed that there are cases in which the study cannot be stopped immediately (for example, during a polypectomy cycle). Cases of cancellation of the agreement must be recorded and taken into account in the screening program. It is necessary to carefully periodically monitor the following indicators: the level of participation in the screening program, the organization of re-screening, and subsequent examination of patients with positive screening results.

In the context of an increase in the incidence of colorectal cancer CRC and its tendency to "rejuvenate," it is essential to improve the quality of endoscopic studies that reduce the incidence of CRC. Currently, the main obstacles in Kazakhstan are such problems as low awareness of the population about CRC, a low percentage of prescribing hidden blood tests by outpatient doctors, insufficient high-quality colonoscopies, and the lack of unified national recommendations for managing patients with suspected CRC. Early colon and rectal cancer diagnosis today is crucial in minimizing cancer mortality risk. It should be borne in mind that this is available to all people who come to undergo an examination. In addition, colorectal cancer is more accessible to treat than many other cancers. The probability of successful cancer treatment at an early stage is more than 80%. Priority should be given to developing and disseminating structured educational programs among representatives of the public, supply and medical institutions, politicians, and political leaders.

Conclusion: In conclusion, we can point out the following recommendations for preventing cancer:

- Effective educational programs are applied appropriately for each participant, and the development and dissemination of cheap, easy-to-use, non-troublesome clinical methods.

- It is essential to develop colorectal cancer screening as part of general preventive medicine, promoting screening on a national and regional scale.

- It is necessary to determine the target group of the population – for example, asymptomatic men and women of a certain age with risk factors (e.g., family). In addition, the decision to conduct screening for colorectal cancer should be based on the assessment of the prevalence of this pathology among the population being screened, as well as the screening strategy (the tests being carried out, the frequency of their conduct, the age of the subjects), the recommendations of the rel-

evant medical guidelines, the availability of resources, the degree of risk and the cultural level of the population. In this regard, supporting reputable specialists, active segments of the population, and the media is especially important.

Take up the assessment of the feasibility of the proposed program– the availability and allocation of resources (financial, personnel, diagnostic equipment). It is essential to assess the population's particular cultural and linguistic characteristics. It is necessary to identify the places of screening and ensure interconnection (training and training) with doctors who carry out the examination (general practitioners, etc.) and with the groups of the studied population.

Developing and disseminating patient-oriented screening guidelines, diagnostic methods, treatment, and monitoring is essential. It is necessary to involve patients in the screening program and improve the methods of their further monitoring. Future research should include all recommended screening methods to understand patient preferences in colorectal cancer screening. The recommended methods for screening for colorectal cancer vary depending on their effectiveness, safety, cost, and usability.

References:

1. Wong M.C.S., Huang J., Lok V., Wang J., Fung F., Ding H., Zheng Z.J. Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location. *Clin // Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.02.026>.
2. Жылкайдарова А.Ж., Хегай Б.С., Джуманов А.И., Горбунова Н.С., Арстамбаева С.С. Оценка информированности населения города Алматы о скрининге колоректального рака // Сб. тезисов VIII съезда онкологов и радиологов Казахстана с межд. уч. – 14-16 октября 2021 года, г. Туркестан. – Онкология и радиология Казахстана. – Спецвыпуск. – 2021. – С. 9 [Zhylkajdarova A.Zh. Hegaj B.S., Dzhumanov A.I., Gorbunova N.S., Arstambaeva S.S. Ocenka informirovannosti naselenija goroda Almaty o skrininge kolorektal'nogo raka // Сб. тезисов VIII съезда онкологов и радиологов Казахстана с межд. уч. – 14-16 октября 2021 года, г. Туркестан. – Онкология и радиология Казахстана. – Спецвыпуск. – 2021. – С. 9 (in Russ.)] <https://oncojournal.kz/docs/archive/10.52532-2521-6414-2021-14-1610-VIII-congress-of-oncologists-radiologists-of-kazakhstan.pdf>
3. Murray C.J.L. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioral, environmental, occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 2000–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388 (10053). – P. 1659–1724. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8)
4. Plummer M., De Martel C., Vignat J., Ferlay J., Bray F., Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2015: a synthetic analysis // *Lancet Glob. Health.* – 2016. – Vol. 4(9). – P. e609–e616. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30143-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30143-7)
5. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68. – P. 394–424.
6. Arnold M., Sierra M.S., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality // *Gut.* – 2017. – Vol. 66(4). – P. 683–691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
7. El Zoghbi M., Cummings L.C. New era of colorectal cancer screening // *World J. Gastrointest. Endosc.* – 2016. – Vol. 8(5) – P. 252–258. <https://doi.org/10.4253/wjge.v8.i5.252>
8. Никонов Е.Л. Применение фекальных тестов в программах скрининга колоректального рака // *Доктор. Py.* – 2018. – №3(147). – С. 16–22. [Nikonov E.L. Primenenie fekal'nykh testov v programmakh skrininga kolorektal'nogo raka // *Doktor.ru.* – 2018. – №3(147). – С. 16–22. (in Russ.)] <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-165-10-23>
9. Ferlay J., Ervik M., Lam F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. – 2020. http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf
10. Al-Hajeili M., Abdulwasssi H.K., Alshadadi F., Alqurashi L., Idriss M., Halawani L. Assessing knowledge on preventive colorectal cancer screening in Saudi Arabia: a cross-sectional study // *J. Fam. Med. Prim. Care.* – 2019. – Vol. 8(10). – P. 3140–3146. https://www.researchgate.net/publication/336893489_Assessing_knowledge_on_preventive_colorectal_cancer_screening_in_Saudi_Arabia_A_cross-sectional_study
11. Medhin L.B., Achila O.O., Abraham A.T. Incidence of colorectal cancer in Eritrea: data from the National Health Laboratory, 2011–2017 // *PloS One.* – 2019. – Vol. 14(11). – P. e0224045. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0224045>
12. U.S. Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J., Davidson K.W., Epling J.W. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – P. 2564–2575. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2529486>
13. Ханевич М.Д., Хазов А.В., Хрыков Г.Н., Меджидов О.А. Факторы риска и профилактика колоректального рака // *Профилат. Мед.* – 2019. – №22(3). – С. 107–111. [Hanevich M.D., Hazov A.V., Hrykov G.N., Medzhidov O.A. Faktory riska i profilaktika kolorektal'nogo raka // *Profilakt. Med.* – 2019. – №22(3). – С. 107–111. (in Russ.)] <https://doi.org/10.17116/profmed201922031107>
14. Hossain M.S., Karuniawati H., Jaioun A.A., Urbi Z., Ooi D.J., John A., Lim, Y.C., Kibria K.M.K., Mohiuddin A.M., Ming L.C. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14. – P. 1732. <https://doi.org/10.3390/cancers14071732>
15. Helsingen L.M., Kalager M. Colorectal cancer screening - approach, evidence, and future directions // *N. Engl J. Med Evid.* – 2022. – Vol. 1(1). <https://doi.org/10.1056/EVIDra2100035>
16. Кашин С.В., Нехайкова Н.В., Завьялов Д.В., Видяева Н.С., Белова А.Н. Скрининг колоректального рака: общая ситуация в мире и рекомендованные стандарты качества колоноскопии // *Доказат. гастроэнтерол.* – 2017. – №4. – С. 32–52. [Kashin S.V., Nekhajkova N.V., Zav'yalov D.V., Vidyayeva N.S., Belova A.N. Skrinings kolorektal'nogo raka: obshchaya situatsiya v mire i rekomendovannyestandardy kachestva kolonoskopii // *Dokazat. Gastroenterol.* – 2017. – №4. – С. 32–52. (in Russ.)] <https://doi.org/10.17116/dokgastro20176432-52>
17. Grancher A., Michel P., Fiore F., Sefrioui D. Aspirine et colorectal cancer // *Bull Cancer.* – 2018. – Vol. 105(2). – P. 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.09.013>
18. Жадыхова Е.Н., Саханов С.Б., Турбаев Д.К., Кульмирзаева Д.М., Уразова С.Н., Аманшаева А.К., Билалова З.А., Кожахметов С.К., Игусинов Н.С. Изменения показателей онкологической службы при колоректальном раке в Восточно-Казахстанской области // *Медицина (Алматы).* – 2020. – №9–10 (219–220). – С. 11–16 [Zhadykova E.N., Sahanov S.B., Turebaev D.K., Kul'mirzaeva D.M., Urazova S.N., Amanshaeva A.K., Bilyalova Z.A., Kozhahmetov S.K., Igisynov N.S. Izmeneniya pokazatelej onkologicheskoy sluzhby pri kolorektal'nom rake v Vostochno-Kazahstanskoj oblasti // *Medicina (Almaty).* – 2020. – №9–10 (219–220). – С. 11–16. (in Russ.)] <https://doi.org/10.31082/1728-452X-2020-219-220-9-10-11-16>
19. Lauby-Secretan B., Vilahur N., Bianchini F., Guha N., Straif K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening // *N. Engl J. Med.* – 2018. – Vol. 378(18). – P. 1734–1740. <https://doi.org/10.1056/NEJMsir1714643>
20. Шум С.А., Платошкин В.Э., Платошкина Т.В., Никулина Н.А., Николаева Н.В. Инновационные подходы к профилактике колоректального рака // *Пробл. Здор. Экол.* – 2022. – №19(1). – С. 13–20 [Shut S.A., Platoshkin V.E., Platoshkina T.V., Nikulina N.A., Nikolaeva N.V. Innovatsionnye podhody k profilaktike kolorektal'nogo raka // *Probl. Zdor. Ekol.* – 2022. – №19(1). – С. 13–20. (in Russ.)] <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-1-02>

21. Adamina M., Bonovas S., Raine T., Spinelli A., Warusavitarne J., Armuzzi A. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO], ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment // JCC. – 2020. – Vol. 14(2). – P. 155-168. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz187>

22. Patel S.G., Karlitz J.J., Yen T., Lieu C.H., Boland C.R. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection // Lancet. – 2022. – Vol. 7(3). – P. 262-274. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00426-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00426-X)

23. Юсупова Н.З., Гиниятуллина Л.А. Анализ современных представлений о роли различных факторов риска в развитии колоректального рака (обзор литературы) // Вестн. Нов. Мед. Техн. – 2020. – №27(4). – С. 5-10. [Yusupova N.Z., Giniyatullina L.A. Analiz sovremennykh predstavlenij o roli razlichnykh faktorov riska v razvitii kolorektalnogo raka (obzor literatury) // Vestn. Nov. Med. Tekhn. – 2020. – №27(4). – S. 5-10. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/1609-2163-2020-16698>

24. American Cancer Society. Colorectal cancer. Facts & Figures 2020-2022.. 26.06.2023.

25. Kanth P., Inadomi J.M. Screening and prevention of colorectal cancers // BMJ. – 2021. – Vol. 374. – Art. no. n1855. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1855>

26. Xi Y., Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040 // Transl. Oncol. – 2021. – Vol. 14(10). – Art. no. 101174. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174>

27. Ahmed I., Kamara M., Kassem W., Hamdy M., Nabeel M., Salam D., Salam Y., Ewbank F. Quality Assurance of Flexible Sigmoidoscopy as a Screening Tool for Colorectal Cancer // J. Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 2(1). – P. 9. <https://www.primescholars.com/articles/quality-assurance-of-flexible-sigmoidoscopy-as-a-screening-tool-for-colorectal-cancer-93961.html>

28. Eklöv K., Nygren J., Bringman S., Trends in the treatment of colorectal cancer and short-term outcomes during the first wave of the COVID-19 pandemic in Sweden // JAMA Netw. Open. – 2022. – Vol. 5(5). – Art. no. e2211065. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.11065>

29. Ao T., Kajiwar Y., Yamada K. Cancer-induced speculation on computed tomography: a significant preoperative prognostic factor for colorectal cancer // Surg. Today. – 2019. – Vol. 49(7). – P. 629-636. <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01780-2>

30. Afshari K., Chabok A., Naredi P., Smedh K., Nikberg M. Prognostic factors for survival in stage IV rectal cancer: a Swedish nationwide case-control study // Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 29. – P. 102-106. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2019.04.005>

АНДАТПА

ҚАРАҒАНДЫ ОБЛЫСЫ ХАЛҚЫНЫҢ КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН СЫРҚАТТАНУ ЖӘНЕ ОНЫҢ АЛДЫН АЛУ МӘСЕЛЕЛЕРІ БОЙЫНША ХАБАРДАР БОЛУ ДӘРЕЖЕСІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.М. Мутан¹

¹«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Онкологиялық аурулардың тізімінде колоректальды қатерлі ісік (КҚІ) жыл сайын аурушаңдылық және өлім-жітім көрсеткіштері бойынша жетекші орынды алып келеді. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) алдын ала болжамадары бойынша, 2030 жылға қарай колоректальды қатерлі ісік (КҚІ) аурушаңдығы жылына 2,2 млн-нан асады, ал өлім-жітім жылына 1,1 млн-ға дейін артады. Қазақстанда жыл сайын колоректальды қатерлі ісіктің 3000-нан астам жаңа жағдайы анықталады. Аурумен күресте профилактикалық іс-шараларды барынша дамыту керек. Алдын алу шараларын қолдану аталған дерттен болатын өлім-жітімді азайтуда шешуші рөлге ие. Оның ішіндегі маңызды мәселелердің бірі – халықтың ауру туралы жеткіліксіз ақпараттануы.

Зерттеудің мақсаты – колоректальды қатерлі ісіктен болатын сырқаттанушылықтың алдын алу бойынша әлемдік тәжірибені пайдалана отырып, халықты ақпараттандыруды арттыру үшін қолданылатын іс-шараларды ұсыну.

Әдістері: 2013-2023 жылдардағы PubMed, CrossRef, Scopus және Cochrane дерекқорларынан «колоректальды қатерлі ісік», «қауіп факторлары», «халықтың хабардарлығы», «медициналық сауаттылық», «сырқаттанушылық», «алдын алу» кілт сөздері бойынша үздіксіз іздеу пайдаланылды. Нәтижесінде 75-тен астам ғылыми мақалалар мен 500-ден астам тезистер қаралды.

Нәтижелері: Онкологиялық диагнозы бар науқастардың, колоректальды қатерлі ісіктен ауыратын немесе ауру диагнозы расталған науқастар арасында аталған дерт туралы жеткілікті түрде ақпарат алынбағаны және алдын алу шараларына немқұрайлы қарайтындықтары – мәселенің ушықтырған. Себебі, біріншіден, халықтың өз денсаулығы алдында жауапкершілікті толық сезінбеуі (оган әр түрлі себептердің әсер етуі: жалған ұят сезімі, толыққанды ақпараттанбау), екіншіден, профилактикада біріншілік алдын алудың маңызды екендігін алға тартамыз. Сөйкесінше скринингтік бағдарламалардың нәтижелілігін арттыру, ақпараттануды жетілдіру және дертпен күресте мемлекет тарапынан толыққанды көмекті ұйымдастыру керек.

Қорытынды: Колоректальды қатерлі ісік – Қазақстандағы онкологиялық аурулардың тізімінде маңызды орынды алатын, өзекті дерт болып табылады. Халық арасында аталған ауру туралы хабардар болуды арттыру және алдын алу мәселелерін дұрыс шешу арқылы, науқастар арасындағы аурушаңдылықты азайтуға мүмкіндік туады. Осы орайда ауру туралы ақпаратты халық арасында кеңінен тарату сонымен қатар, науқастардың өз денсаулығы алдында жауапкершілігін арттыру қажет.

Түйінді сөздер: Колоректальды қатерлі ісік, қауіп факторлары, халықтың хабардар болуы, медициналық сауаттылық, аурушаңдылық, алдын-алу.

АННОТАЦИЯ

СТЕПЕНЬ ИНФОРМИРОВАННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ КАРАГАНДИНСКОЙ ОБЛАСТИ ПО ВОПРОСАМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ПРОФИЛАКТИКИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.М. Мутан¹

¹НАО «Медицинский Университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

Актуальность: В списке онкологических заболеваний колоректальный рак (КРР) ежегодно занимает лидирующие позиции по показателям заболеваемости и смертности. По предварительным прогнозам ВОЗ, к 2030 году заболеваемость КРР превысит 2,2

млн в год, а смертность увеличится до 1,1 млн в год. Ежегодно в Казахстане выявляется более 3000 новых случаев КРР. В борьбе с болезнью необходимо максимально развивать профилактические мероприятия. Применение профилактических мер играет решающую роль в снижении смертности от данного заболевания. Одна из самых важных проблем – недостаточная информированность населения о болезни.

Цель исследования – предложить меры по повышению осведомлённости населения на основе изучения мирового опыта профилактики заболеваемости колоректальным раком.

Методы: В базах данных PubMed, CrossRe, Scopus и Cochrane за 2013-2023 гг. был проведен непрерывный поиск по ключевым словам «колоректальный рак», «факторы риска», «осведомленность населения», «медицинская грамотность», «заболеваемость», «профилактика». Всего было изучено более 75 научных статей и 500 тезисов.

Результаты: Проблема усугубляется тем, что среди больных с онкологическим диагнозом, больных КРР или пациентов с подтвержденным диагнозом КРР недостаточно информации о данном заболевании, и они пренебрегают профилактическими мерами. Во-первых, мы настаиваем на том, что население не полностью осознает ответственность перед своим здоровьем (на это влияют различные причины: ложное чувство стыда, недостаточное осведомленность о болезни и так далее), а во-вторых, первичная профилактика важна. Соответственно, необходимо повысить результативность скрининговых программ, улучшить информированность и организовать полноценную помощь со стороны государства в борьбе с болезнью.

Заключение: КРР является актуальным заболеванием, занимающим важное место в списке онкологических заболеваний Казахстана. Благодаря повышению осведомленности населения о данном заболевании и правильному решению вопросов профилактики, появится возможность снизить заболеваемость среди больных. В этой связи необходимо широкое распространение информации о заболевании среди населения, а также повышение ответственности пациентов перед собственным здоровьем.

Ключевые слова: Колоректальный рак (КРР), факторы риска, осведомленность населения, медицинская грамотность, заболеваемость, профилактика.

Transparency of the study: The author takes full responsibility for the content of this manuscript.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Financing: The author declares no financing of the study.

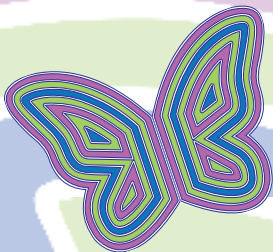
Author's input: contribution to the study concept, study design, execution of the study, interpretation of the study, and manuscript preparation – Mutan A.M.

Author's data:

Authors' data:

Mutan A.M. (corresponding author) – 2nd-year Master's student, Public Health School at Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan, tel. +77075669128, e-mail: MutanA@gmu.kz, ORCID ID: 0009-0009-3181-2515

Correspondence address: Mutan A.M., «Karaganda Medical University» NPJSC, Gogol St. 40, Karaganda 100000, the Republic of Kazakhstan.



**Созданный
в 2008 году
общественный фонд**

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

– это некоммерческая,
неправительственная благотворительная
организация, поддерживающая все
формы борьбы против рака.

МИССИЯ ФОНДА – в объединении усилий и потенциала
всего общества ради спасения тех, кого можно спасти, и
обеспечения достойной жизни тем, кого спасти нельзя.

ЦЕЛЬ – содействие развитию онкологической службы
Казахстана, включая деятельность, способствующую:

- эффективной профилактике
- ранней диагностике
- качественному лечению
- доступной паллиативной помощи

Общественный фонд «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

Исполнительный директор: **Гульнара Кунирова**

Юридический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Назарбаева, 148-32

Фактический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050020, ул. Бегалина, 73 А

тел: +7 (727) 973-03-03, +7 (708) 973-03-03

e-mail: oncologykz@gmail.com, web: www.oncology.kz

Банковские реквизиты:

IBAN (KZT): KZ526017131000056375

IBAN (USD): KZ406017131000054457

IBAN (EUR): KZ456017131000053785

IBAN (RUB): KZ636017131000057923

Алматинский Областной Филиал

Народного Банка Казахстана

БИК: HSBKKZKX

Кбе-18

Для спонсорских переводов:

КНП-119



ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН КҮРЕСЕЙІК
TOGETHER AGAINST CANCER
ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ҚОҒАМДЫҚ ҚОРЫ • PUBLIC FUND • ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД

