

ISSN 1684-937X  
ISSN (Online) 2521-6414

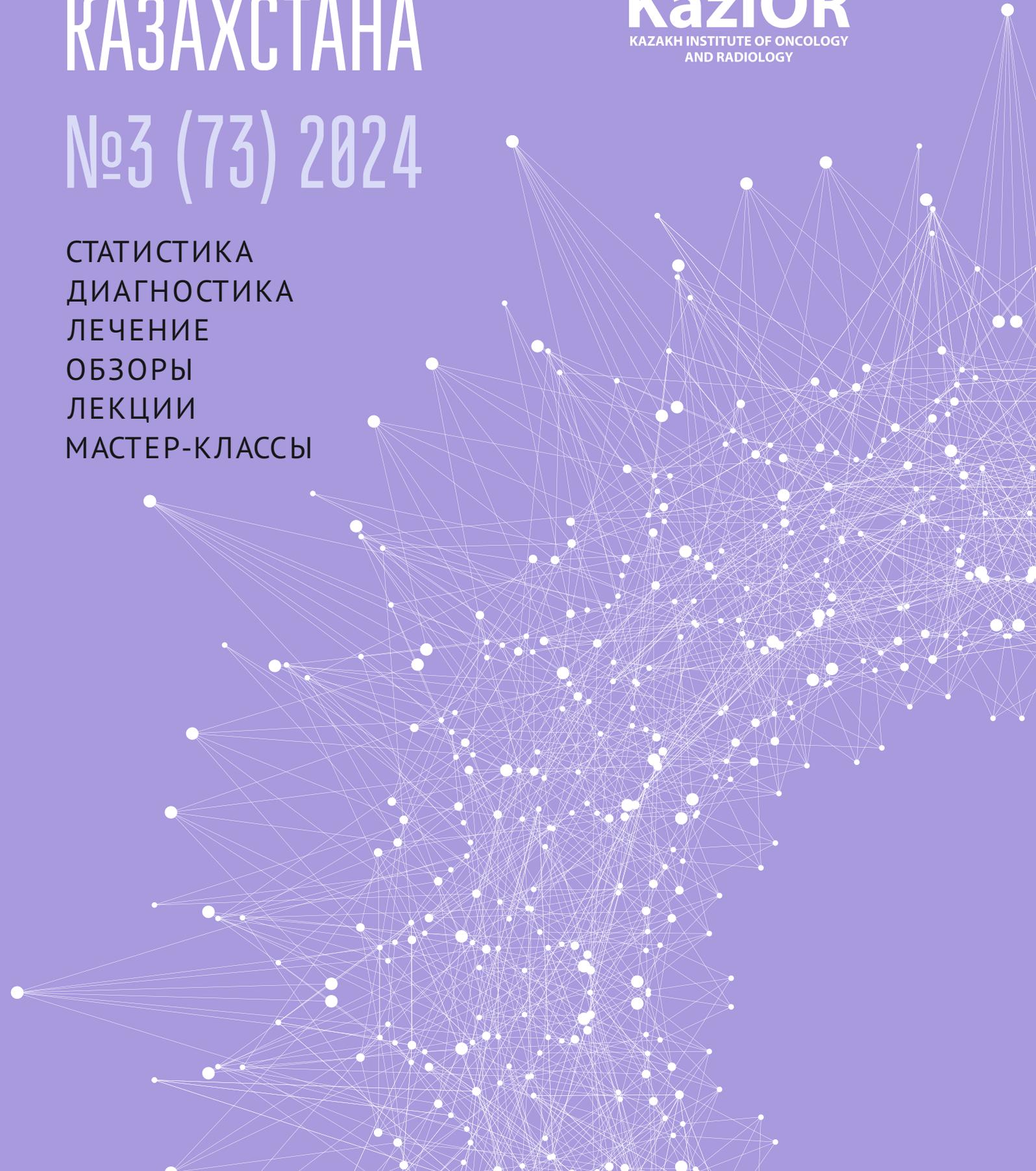
# ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№3 (73) 2024

СТАТИСТИКА  
ДИАГНОСТИКА  
ЛЕЧЕНИЕ  
ОБЗОРЫ  
ЛЕКЦИИ  
МАСТЕР-КЛАССЫ



**KazIOR**  
KAZAKH INSTITUTE OF ONCOLOGY  
AND RADIOLOGY





Kazakhstan  
Cancer  
Society

*Are you a member?*  
*Ал сіз қауымдастыққа кіргіңіз бе?*



# ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

## №3 (73) 2024

DOI журнала 10.52532/2521-6414

DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2024-3-73-1-108

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)  
**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)  
**Каприн А.Д.** – д-р мед. наук, проф., акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ, МНИОИ им. П.А. Герцена (Россия)  
**Кохреидзе 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)  
**Омарова И.М.** – д-р мед. наук, проф., Карагандинский ООД (Казахстан)  
**Семглазова Т.Ю.** – д-р мед. наук, проф., НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Россия)  
**Тилляшайхов М.Н.** – д-р мед. наук, проф., РОНЦ МЗРУз (Узбекистан)  
**Хусейнов З.Х.** – д-р мед. наук, РОНЦ МЗиСЗН РТ (Таджикистан)  
**Чингисова Ж.К.** – д-р мед. наук, Медицинский центр «SEMA» (Казахстан)

### 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 –**  
**Мальшева Л.А.** – канд. биол. наук, КазНИИОиР, Алматы  
**Веб-дизайнер –**  
**Сисеналиев Ж.А.** – КазНИИОиР, Алматы

### Члены редколлегии:

**Гончарова Т.Г.** – д-р биол. наук, КазНИИОиР, г. Алматы  
**Жолдыбай Ж.Ж.** – д-р мед. наук, проф., КазНМУ, г. Алматы  
**Сулейменов Е.А.** – д-р мед. наук, проф., Global Health Solutions, 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  
**Измтлеуов Е.** – канд. мед. наук, ЗКМУ им. М. Оспанова, г. Актобе  
**Сатбаева Э.Б.** – канд. мед. наук, АОЦ, г. Алматы  
**Хусаинова И.Р.** – канд. психол. наук, Almaty SEMA Hospital, г. Алматы  
**Ишкинин Е.И.** – PhD, АОЦ, г. Алматы  
**Шатковская О.В.** – MBA, КазНИИОиР, г. Алматы  
**Олжаев С.Т.** – MBA, DBA, АРМК, 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](mailto: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/](http://oncojournal.kz/english_version/)  
Dates of publication: 2017-9999.  
Registered at ISSN International Centre on 26/02/2019  
Подписной индекс: 74684  
Тип. ИП «Легион».  
Зак. № 1. Тираж 500 экз.  
Журнал выпускается 1 раз в квартал

# Содержание

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**А.Б. Бигалиев, Б.О. Бекманов, Т.Г. Гончарова, К.З. Шалабаева, А.Н. Кожаметова, А.М. Мырзатай.** Оценка последствий влияния радиации на устойчивость генома населения территорий, прилегающих к источнику загрязнения ..... 4

**Г.П. Касымова, А.Б. Утегенова.** Қазақстан Республикасының Алматы облысы бойынша ісік ауруларына байланысты медициналық-демографиялық жағдай мен ересек халықтың денсаулық жағдайы ..... 11

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**А.Б. Тулебаева, Г.Т. Ташенова, З.Д. Душимова, Г.К. Абдилова.** Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей в клинике научного центра педиатрии и детской хирургии ..... 19

## ДИАГНОСТИКА

**Л.К. Абдрахман, Ж.М. Аманкулов, Д.Р. Кайдарова, А.А. Ибраев, А.К. Садибекова, Ж.С. Абдрасилова.** Возможности количественной оценки однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике заболеваний щитовидной железы ..... 25

**К.У. Батырбеков, А.А. Галиакбарова, А.Т. Уалиханов.** Эндоскопическое бужирование доброкачественных стриктур пищевода с помощью Bougie Cap ..... 32

**А.В. Лушова, С.А. Кан, Н. Абдолла, Ю.В. Перфильева, Н.А. Омарбаева, Ю.Р. Абдусаттарова, В.О. Остапчук, Е.О. Остапчук.** Роль микроРНК 223, 155 и 17~92 в регуляции активности миелоидных супрессорных клеток (MDSC) в патогенезе рака молочной железы, связанном с ожирением ..... 37

## ЛЕЧЕНИЕ

**А.М. Abdikarimov, А.Н. Nurzhigitova, А.М. Bashabayev.** Simultaneous surgical management of heart diseases and kidney cancer: A case series ..... 45

**Р. Vildanova, А. Mukazhanov, V. Kemaykin, А. Karabekov, J. Saparbay, Z. Khamitova, Z. Kuanysh.** The results of the complex therapy of hemoblastoses with COVID-19: single-center experience at the CVI-1 department of the National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan) ..... 50

**А.Т. Тулегенова, Д.А. Мусаханов, Н.М. Тулбаева, М.С. Омирзак, О.К. Сейтов, К.Д. Датбаев.** Новый подход к внедрению и эксплуатации в брахитерапии: Комплексный анализ для обеспечения качества ..... 54

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**А.М. Абдикаримов, А.Н. Бекенова, Н.С. Нурмахан, Е.М. Шаяхметов, Т.У. Туганбеков.** Симультантные хирургические операции при заболеваниях сердца и злокачественных опухолях, впервые выполненные в Казахстане: Серия случаев ..... 60

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**Е.М. Изтлеуов, А.Б. Туляева, Г.М. Изтлеуова, Б.Т. Байзаков, Э.А. Кыдырбаева, А.Ж. Каххаров.** Хром-индуцированный канцерогенез: Обзор литературы ..... 67

**Л.А. Ишимова, П.Ж. Айтмаганбет, А.Б. Туляева, Н.М. Кереева, Г.А. Умарова.** Качество жизни женщин с раком молочной железы: Обзор литературы ..... 75

**Д.С. Кадыр, Н.А. Кабилдина, Е.В. Крук, Ж.К. Кабилдин.** Реконструктивно-восстановительные операции как вариант хирургической реабилитации при лечении рака молочной железы: Обзор литературы ..... 84

**Е.М. Куланбаев, А.К. Джакипбаева, Ж.К. Маюкова.** Значение края резекции при лечении рака молочной железы: Обзор литературы ..... 92

**А.Б. Туляева, М.А. Айтмагамбетова, В.В. Бегунов, Н. М. Абдинагиева, М.Б. Жанбырова, Г.С. Назарбекова, Б.Ш. Қуатова, А.Е. Ізтурганова.** Исследование подтипов рака пищевода, эпидемиологических тенденций и связанных факторов риска: Обзор литературы ..... 103



## Құрметті оқырмандар!

Жаз айлары сәтті аяқтап, халықаралық ғылыми конференциялар мен клиникалық және ғылыми-педагогикалық қызметтерді өткізіп, сіздермен өз журналымыздың беттерінде тағы да кездескенімізге қуаныштымын. Журналымыздың үшінші нөмірі жазғы демалыс кезінде жасалса да, бұл авторлар мен редакторлардың белсенділігіне әсер етпеді!

Үшінші нөмір қызықты зерттеулердің нәтижелерімен, әртүрлі клиникалық жағдайлармен, эпидемиологиялық жағдайға байланысты шолулармен толтырылған.

Біріншіден, хакерлік шабуылдардан кейін журнал платформасы жаңартылғанын қуана хабарлаймын, енді сіздер өз мақалаларыңызды жібере аласыздар және ғылыми жарияланымдарға қойылатын жаңартылған талаптармен төменде көрсетілген сілтеме арқылы таныса аласыздар: <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan>.

Сонымен қатар, біз Clarivate Analytics агенттігінің Web of Science-те индекстеу үшін біздің журналды бағалау процесі және іріктеу критерийлері бойынша

консультацияларына қатыстық. Бірлескен күш-жігердің, сапалы мақалалардың және авторларымыздың жоғары дәйексөздерінің арқасында, біз Web of Science дерекқорының жоғары сапалы журналдар жинағына қосылуға өтініш бере аламыз.

Авторларды барлық өзгерістерді мұқият зерделеуге және дұрыс дайындалған мақалаларды жіберуге шақырамыз, бұл техникалық редакциялау уақытын едәуір қысқартады және журналдың жақын нөмірінде жариялану мүмкіндігін арттырады.

Журналдың мазмұны мақалалардың атауларын ұсынады, олармен Сіз журнал беттерінде таныса аласыздар. Бізбен бірге болғандарды үшін рақмет!

*Құрметпен,*

**Диляра Қайдарова**

*«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының бас редакторы*

---

## Уважаемые читатели!

Вот и пробежали летние месяцы, прошла череда международных научных конференций, насыщенная клиническая и научно-педагогическая деятельность – и мы вновь встречаемся на страницах нашего журнала. Третий номер составлялся в период летних отпусков, однако на активности авторов и редакционной коллегии это никак не отразилось!

Третий номер наполнен результатами интересных исследований, разнообразных клинических случаев, обзоров эпидемиологической ситуации.

Во-первых, рады сообщить, что после хакерских атак была обновлена платформа журнала, и теперь подать статью и ознакомиться с обновленными требованиями к научным публикациям Вы можете по ссылке: <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan>.

Кроме того, мы приняли участие в консультации агентства Clarivate Analytics по процессу оценки и критериям отбора нашего журнала для индексации в Web of Science. Благодаря совместным усилиям, качественным статьям и высокому цитированию наших авторов мы сможем подать заявку на включение в коллекцию высококачественных журналов базы данных Web of Science.

Призываем авторов внимательно изучить все изменения и присылать корректно подготовленные статьи, что значительно сократит время на техническое редактирование и увеличит шанс быть опубликованным в ближайшем номере журнала.

В оглавлении Журнала представлены названия статей, с которыми вы сможете ознакомиться на страницах Журнала.

Благодарим за то, что вы с нами!

*С уважением,*

**Диляра Қайдарова**

*Главный редактор Журнала «Онкология и радиология Казахстана»*

# ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ВЛИЯНИЯ РАДИАЦИИ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ГЕНОМА НАСЕЛЕНИЯ ТЕРРИТОРИЙ, ПРИЛЕГАЮЩИХ К ИСТОЧНИКУ ЗАГРЯЗНЕНИЯ

А.Б. БИГАЛИЕВ<sup>1</sup>, Б.О. БЕКМАНОВ<sup>2</sup>, Т.Г. ГОНЧАРОВА<sup>3</sup>, К.З. ШАЛАБАЕВА<sup>1</sup>,  
А.Н. КОЖАХМЕТОВА<sup>1</sup>, А.М. МЫРЗАТАЙ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Казахстанский Национальный Университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup>РГП на ПХВ «Институт генетики и физиологии» Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, Алматы, Республика Казахстан;

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

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Всё возрастающее введение в среду обитания человека новых мутагенных факторов приводит к увеличению частоты наследственно-отягощенных заболеваний человека, связанных с воздействием мутагенов окружающей среды. В случае радиационного воздействия встает проблема необходимости выявления групп риска людей с повышенной чувствительностью, так как влияние радиации на организм, помимо прямого воздействия на его функциональные подсистемы, индуцирует или активизирует защитные системы (репарацию, адаптацию). При повреждении системы репарации ДНК возрастает риск индукции частоты мутации. Вышеизложенное подчеркивает актуальность темы исследования и полученных результатов.

**Цель исследования** – оценка воздействия радиационного загрязнения окружающей среды на стабильность генома и здоровье человека с учетом отдаленных генетических последствий.

**Материалы и методы:** Использовались полевые и лабораторные методы: создание системы площадок для взятия проб объектов окружающей среды, образцы периферической крови человека, методики измерения радиационной активности объектов, цитогенетические и молекулярно-генетические методы.

**Результаты:** Измерения гамма-активности показали, что уровень радиации обследованной территории полигона и прилегающих населенных пунктов находится в пределах 0,6–0,14 мкЗв/ч. Особое значение в этом отношении имеет изучение механизмов индивидуальной чувствительности к радиации и роли системы репарации ДНК. Молекулярно-генетические исследования ДНК клеток крови и цитогенетические анализы людей, проживающих в зоне влияния полигона радиоактивных отходов, выявили распространение нескольких мутантных генотипов, что свидетельствует о вероятности повышении риска экологических заболеваний у лиц с выраженной нестабильностью генома.

**Заключение:** Уровень радиации на территории полигона и прилегающих населенных пунктов находится в пределах 0,6–0,14 мкЗв/ч. Анализ распределения людей по генотипам в обследованных группах показал увеличение частоты гетерозиготных аллелей гена репарации XRCC1 до 35% по сравнению с контрольной группой (10%), а частота гомозиготных аллелей по аллелю Thr/Thr не превышает уровень контроля (3%). В свою очередь, для гена XRCC3 отмечается незначительное превышение частоты гетерозигот по сравнению с контролем – 21%, а гомозиготный аллель Thr/Met остается на уровне контроля – 2%.

**Ключевые слова:** мутагены, радиация, окружающая среда, гены, наследственные заболевания, геном.

**Введение:** Отдаленные генетические последствия радиационных факторов представляют реальную опасность для биоты, человека и важны для охраны окружающей среды и здоровья человека. Знание механизмов радиационного воздействия связано с индивидуальной радиочувствительностью организмов и активностью системы репарации повреждений ДНК (repair). В связи с этим увеличение частоты заболеваний человека, связанных с мутагенами окружающей среды, определяет необходимость выявления групп риска людей с повышенной чувствительностью к радиационному облучению. Помимо прямого воздействия, радиация оказывает и косвенное влияние на организм, в частности через защитные системы, что в большинстве случаев приводит к нарушениям структуры и функции молекулы ДНК [1]. Если системы репарации не работают должным образом, риск мутации резко возрастает [2]. Вышеизложенное подчеркивает актуальность темы исследования и полученных результатов.

**Цель исследования** – оценка воздействия радиационного загрязнения окружающей среды на стабильность генома и здоровье человека с учетом отдаленных генетических последствий.

**Материалы и методы:** Виды источников радиации приведены в таблицах 1–4: это населенные пункты, прилегающие к полигону захоронений радиоактивных отходов и расположенные с учетом розы ветров с подветренной стороны в основном Мунайлинского района и частично Тупкараганского, с территорий которых взяты пробы почвы, растений и воды (рисунок 1).

Названия обследованных населенных пунктов приведены также в таблицах 1–4. Пункты с повышенным уровнем радиации указаны в описании результатов радиоэкологических исследований.

Исследования радиоактивности образцов почвы и растительности проводили гамма-спектрометрическим методом с использованием прибора «Мультирад-гамма» (ТД Автоматика, Смоленск, РФ) MKS-OTA № 1935 (VA.17-04-46889 от 15.09.2023) и лабораторные ис-

следования – молекулярно-генетический анализ ДНК методами RAPD и ISSR на образцах периферической крови человека [3]. Отобранные пробы почвы и растений в сельской местности Мунайлинского района Мангистауской области исследованы гамма-спектрометрическим методом в радиологической лаборатории филиала РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы» КГКП МЗ РК по Мангистауской области в соответствии с Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 августа 2022 года № КР DSM-71 «Об утверждении порядка проведения исследования». Пробы воды исследовали радиометрическим методом на приборе-радиометре «UMF-2000» № 1169, свидетельство о поверке № А.17-04-46969 от 11.09.2023 г. также в радиологической лаборатории филиала РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы» Министерства здравоохранения РК по Мангистауской области. Образцы крови взяты у 60 жителей населенных пунктов, прилегающих к полигону (38 женщин и 22 мужчины). В каче-

стве контрольной группы взяты 55 человек жителей Алматинской области, не имеющих контакта с радиацией. Геномная ДНК была выделена из образцов периферической крови с использованием набора для очистки геномной ДНК (GeneJET, Thermo Fisher Scientific, США). Количественную и качественную оценку выделенной ДНК проводили с помощью спектрофотометрии (NanoDrop One, Thermo Scientific, США) и электрофореза в агарозном геле. Затем синтезировали специфические праймеры для генов XRCC1 Arg194Trp, XRCC1 Arg399Gln и XRCC3 Thr241Met. Синтез праймеров проводили на автоматическом синтезаторе ASM-800 (РФ). Синтезированные праймеры были протестированы в тестовых реакциях ПЦР-генотипирования. Готовые лиофилизированные праймеры хранили в морозильных камерах (-20°C) для проведения ПЦР-анализа. Также были использованы методы полимеразной цепной реакции - полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДФ) и гель-электрофорез.



Рисунок 1 – Обзорная карта современного состояния хвостохранилища

**Результаты:** Ниже приведены результаты радиологических исследований общей радиоактивности проб почвы, растений и воды (таблицы 1-4).

В таблицах 1-4 указаны точки отбора проб почвы, воды, растений и результаты определения уровня радиационной активности.

**Таблица 1 – Удельная эффективная (суммарная) активность почвы с полигона хранения ТБО**

Кол-во образцов	Наименование образца	Точка отбора	Cs-137	Ra-226	Th-232	K-40	Sr-90
11	Почва	Полигон хранения ТБО	1,2±1,1	23,4±3,9	10,5±2,5	382±74	-*

Примечание: \* – активность ниже чувствительности прибора

**Таблица 2 – Удельная эффективная (суммарная) активность почвы с растением из зоны мукомольного терминала**

Кол-во образцов	Наименование образца	Точка отбора	Cs-137	Ra-226	Th-232	K-40	Sr-90
10	Почва с растением	Из зоны мукомольного терминала	<5,9	<8,8	<20	820±230	.*

Примечание: \* – активность ниже чувствительности прибора

**Таблица 3 – Суммарная эффективная активность питьевой воды**

Кол-во образцов	Наименование образца	Точка отбора	Показатели активности, Бк/л	Обнаруженное значение	Допустимое значение
4	Вода питьевая децентрализованная	Мангистауская сельская местность – 1	Суммарная альфа-активность	0,044±0,012	0,2
			Суммарная бета-активность	0,062±0,014	1,0

**Таблица 4 – Суммарная эффективная активность морской воды**

Кол-во образцов	Наименование образца	Точка отбора	Показатели активности, Бк/л	Обнаруженное значение	Допустимое значение
7	Вода морская из канала, вход в МАЭК, точка 1	Мангистауская область, прибрежные морские зоны	Суммарная альфа-активность	0,15±0,034	не нормируется
			Суммарная бета-активность	0,09±0,018	не нормируется

Площадка № 1: поселок Акшукыр. Координаты: N – 43 0 46,089/, E – 051 0 05,311/. Высота местности – 7 м. Уровень радиации на местности: 65 нанозиверт/час.

Площадка № 2: поселок Баскудык, биотоп 1. Высота местности – 15 м. Координаты: N – 43 0 41,960/, E – 051 0 12,232/. Уровень радиации на местности: 67 нанозиверт/час. Уровень радиации в месте отбора проб: 103 нанозиверт/час.

Площадка № 3: поселок Мангистау-1. Площадка №4. Координаты: N – 40 0 42,529/, E – 051 0 17,707/. Высота над уровнем моря – 10 м.

Площадка № 4: поселок Мангистау-5, координаты: N – 43 0 41,649/, E – 051 0 17 797/. Высота местности составляет 14 метров. Уровень радиации: 68 нанозиверт/час.

Площадка № 5: Зона Мангистауского атомно-энергетического комплекса – химико-гидрометаллургический завод (ХГМЗ) в южной части города Актау. Уровень радиации в пробах воды канала сброса с МАЭК – 0,08-0,09 мЗв/час. Аномально повышенные значения уровня гамма-излучения были зарегистрированы в районе ХГМЗ и товарищества с ограниченной ответственностью (ТОО) «Актауский литейный завод». Абсолютный максимум (1,98 мкЗв/ч) в районе ХГМЗ [4]. Повторные исследования показали, что содержание радионуклидов в компонентах окружающей среды, отобранных в тех же точках на территориях населенных пунктов, прилегающих к источнику загрязнения (полигон захоронения радиоактивных отходов), находятся в пределах санитарно-гигиенических нормативов. Данные по аккумуляции радионуклидов в образцах растений совпадают с установленной суммарной альфа- и бета-активностью на территории обследованных населенных пунктов, прилегающих к полигону. В целом исследуемая территория характеризуется незначительным уровнем радиационного фона – среднее значение дозы облучения окружающей среды для данной территории составляет 0,12 мкЗв/ч. Абсолютный максимум – 1,98 мкЗв/ч – был зарегистрирован на участке № 5.

На основании данных радиологического обследования территории были проведены необходимые подготовительные работы к молекулярно-генетическим исследованиям для оценки последствий воздействия

радиационного загрязнения территорий на здоровье населения [5].

Для анализа состояния репарационных систем организма у жителей Мангистауской области были использованы образцы крови жителей, проживающих на прилегающих к полигону территориях (60 человек). Изучены полиморфизм генов XRCC1 Arg194Trp (rs1799782), XRCC1 Arg399Gln (rs.25487) и XRCC3 Trp241Met (rs861539). Список специфических праймеров для изучаемых генов репарации представлен в таблице 5 с указанием последовательности специфических праймеров и эндонуклеаз, используемых для анализа. Для выделения ДНК использовали коммерческий набор GeneJET (ThermoScientific, США). Качественную оценку выделенной ДНК проводили с помощью электрофореза в агарозном геле (рисунок 2).

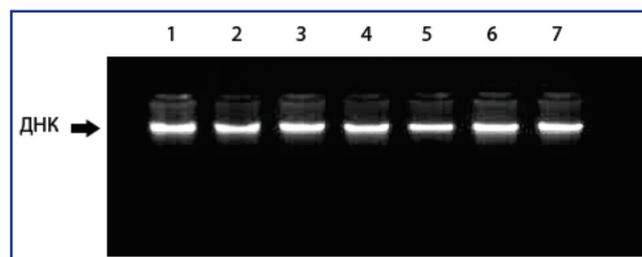


Рисунок 2 – Электрофореграмма ДНК, выделенных из периферической крови людей: 1-7 – образцы геномной ДНК

Как видно из рисунка 2, на котором показаны электрофореграммы некоторых образцов ДНК, электрофоретический анализ образцов ДНК показал, что выделенная ДНК была хорошего качества и не подвергалась деградации в процессе выделения.

В таблице 5 приведены последовательности специфических праймеров к исследуемым генам, название эндонуклеазы рестрикции, используемой для рестрикционного анализа и размеры фрагментов.

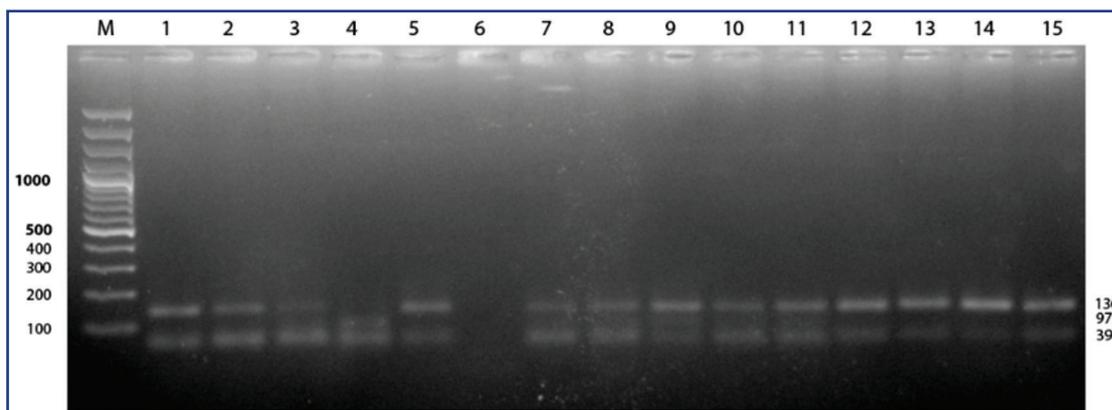
Для анализа состояния репарационных систем организма была изучена изменчивость репарационных генов XRCC1 Arg194Trp, XRCC1 Arg399Gln и XRCC3 Thr241Met у жителей исследуемых районов, проживающих вблизи

радиационно-загрязненных территорий. Индукцию полиморфизма генов XRCC1 Arg194Trp, XRCC1 Arg399Gln и XRCC3 Thr241Met оценивали с помощью ПЦР-ПДРФ-ана-

лиза. Полиморфизм генов репарации ДНК часто определяет индивидуальную чувствительность к действию факторов окружающей среды, в том числе радиации.

**Таблица 5 – Используемые праймеры и условия амплификации, рестрикции и целевые продукты генов репарации XRCC1 и XRCC3**

Ген	Праймеры	Условия ПЦР	Рестрик-таза	Продукты рестрикции (полинуклеотиды)
XRCC1 Arg399Gln	(F) 5'-CAA GTA CAG CCA GGT CCT AG-3' (R) 5'-CCT TCC CTC ATC TGG AGT AC-3'	40 циклов: 94°C - 15 с 55°C - 30 с 72°C - 45 с	NciI	Arg/Arg: 89+59 Arg/Gln: 248+159+89 Gln/Gln: 248
XRCC1 Arg194Trp	(F) 5'-GCC CCG TCC CAG GTA-3' (R) 5'-AGC CCC AAG ACC CTT T-3'	40 циклов: 94°C - 15 с 57°C - 45 с 72°C - 45 с	PvuII	Arg/Arg: 490 Arg/Trp: 490+294+196 Trp/Trp: 294+196
XRCC3 Met241Thr	(F) 5'-GCC TGG TGG TGG TCA TCG ACT C-3' (R) 5'-ACA GGG GGG CTC CTC TGG AAG GCA CTG CTC AGC TCA CGC ACC-3'	40 циклов: 94°C - 15 с 60°C - 30 с 72°C - 45 с	NcoI	Thr/Thr: 136 Thr/Met: 136+97+39 Met/Met: 97+39



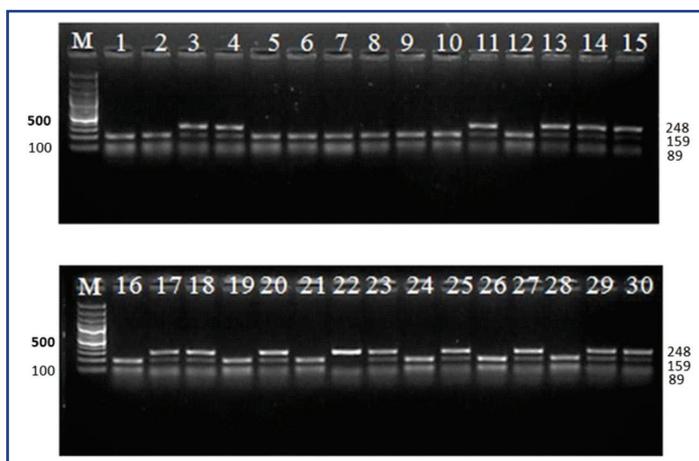
Примечание: М – молекулярный ДНК-маркер. Гетерозиготы XRCC3 241Thr/Met – 1-3, 5, 7-15; гомозиготы по мутантному аллелю XRCC3 241 Met/Met – 4

Рисунок 3 – Электрофореграмма продуктов рестрикции в полиморфном сайте гена XRCC3 241Thr/Met

На рисунке 3 показаны результаты электрофоретического анализа. В результате было определено распределение по генотипам генов репарации ДНК XRCC1 (Arg194Trp) и XRCC3 (Thr241Met). Для гена XRCC1 (Arg194Trp): гомозиготный генотип 194Arg/Arg – 44,8%, гетерозиготный генотип 194Arg/Trp – 48,3% и генотип для мутантного аллеля 194Trp/Trp – 6,9%. Для гена

XRCC3 (Thr241Met): гомозиготный генотип 241Thr/Thr не обнаружен, гетерозиготный генотип 241Thr/Met – 73,4%. Гомозиготный генотип по 241 Thr/Thr мутантно-му аллелю составляет 26,6%.

Результаты электрофоретического анализа продуктов рестрикции после ПЦР-ПДРФ анализа представлены на рисунке 4.



Примечание: М – молекулярный ДНК-маркер; гомозиготный Arg/Arg (89+159) – 1, 2, 5-10, 12, 16, 19, 21, 24, 26 и 28; гетерозиготный Arg/Gln (248+159+89) – 3, 4, 11, 13-15, 17, 18, 20, 23, 25, 27, 29 и 30; гомозиготный Gln/Gln (248) – 22

Рисунок 4 – Электрофореграмма продуктов рестрикции в полиморфном сайте гена XRCC1 Arg399Gln

В исследованных выборках людей распределение частот аллелей и генотипов изученных полиморфных маркеров соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ). Так, для гена *XRCC1* Arg194Trp в контрольной группе составляет  $\chi^2=0,243$ ,  $p=0,622$ ; в группе «случай»  $\chi^2=0,398$ ,  $p=0,427$ . Для гена *XRCC3* Trp241Met равно  $\chi^2=3,491$  в контрольной группе ( $p=0,062$ ) и  $\chi^2=0,203$  в группе «случай» ( $p=0,382$ ).

Далее проводили анализ распределения генотипов для генов *XRCC1* Arg194Trp и *XRCC3* Trp241Met в обследуемой (Мангистауская область) и контрольной (Алматинская область) группах. Распределение выражено через процент индивидов определенного генотипа в группе (таблица 6).

Анализ распределения людей по генотипам показал, что в обследуемой группе для гена *XRCC1* частота гомозигот Arg/Arg составила 62%, гетерозигот Arg/Trp – 35%, а гомозигот по минорному аллелю Trp/Trp – 3%, тогда как в контрольной группе показатели составили 90%, 10% и 0%, соответственно. Для гена *XRCC3* наблюдалось следующее распределение доноров по генотипам: Thr/Thr – 77%, Thr/Met – 21%, Met/Met – 2% в экспериментальной группе, и 67%, 33% и 0%, соответственно, в контроле. Как видно из представленных данных, среди обследованных лиц Алматинской области не встречаются носители гомозиготных генотипов по минорным аллелям обоих генов (*XRCC1* Trp/Trp и *XRCC3* Met/Met). Это может быть связано с недостаточным объемом выборки для исследования.

**Таблица 6 – Распределение генотипов генов *XRCC1* и *XRCC3* в обследованных группах**

Гены	Генотипы	Группа «случай», чел. (%)	Группа «контроль», чел. (%)	$\chi^2$	P
		N=60	N=55		
<i>XRCC1</i> Arg194Trp	Arg/Arg	62%	90%	20,728	0,000
	Arg/Trp	35%	10%		
	Trp/Trp	3%	0		
<i>XRCC3</i> Trp241Met	Thr/Thr	77%	67%	4,849	0,089
	Thr/Met	21%	33%		
	Met/Met	2%	0		

**Обсуждение:** Мутация в генах системы репарации ДНК имеет критические последствия как для отдельной клетки, так и для всего организма в целом [5]. Известно, что микросателлитный полиморфизм в генах репарации связан с повышенной радиочувствительностью и некоторыми раковыми заболеваниями. В частности, полиморфизм в этом гене модулирует риск развития рака лёгкого [6]. О большой роли этого гена может говорить и то, что у мышей инактивирующие гомозиготные мутации в *XRCC1* приводят к эмбриональной летальности. Достоверно показано, что полиморфизм в этом гене ведёт к существенным сбоям в процессе репарации ДНК, что, вкупе с проживанием в городской местности, резко повышает риск раннего заболевания карциномой толстого кишечника. Нарушения в этом гене представляют особый риск для курильщиков и людей, имеющих постоянный контакт с радиацией [6]. Классификация обследованных групп по категориям для определения реального риска радиационного воздействия на население будет проведена, используя анкетирование, по завершении проекта согласно Календарному плану работ в 2025 году.

Кроме того, однонуклеотидный полиморфизм (SNP) в генах репарации ДНК может влиять на эффективность процессов транскрипции и трансляции, а также на предрасположенность к ряду заболеваний. Поэтому изучение и определение распределения генов репарации ДНК по генотипам чрезвычайно важно [7, 8].

В целом, согласно литературным данным, оценка радиационного риска основана на концепции индивидуальной изменчивости радиочувствительности [9, 10]. По мнению международных экспертов, пороговая доза для определения (острых) последствий облучения составляет 0,2 Гр. Следовательно, при сравнении полученных результатов о потенциальном воздействии радиации на организм человека на исследуемой территории, при меньших дозах единственными видами радиационных эффектов являются стохастические (отдаленные)

эффекты [11, 12] – онкологические и наследственные заболевания, которые наблюдаются среди населения исследуемой территории. Однако существуют различия в оценке последствий из-за взаимодействия функций дозы [13]. В нескольких исследованиях широко обсуждалась проблема гиперрадиочувствительности к низким дозам радиации после облучения клеток заряженными частицами *in vitro* и ее связь с адаптивным ответом и индуцированной радиорезистентностью [14]. Вся информация о долгосрочных последствиях воздействия на человека малых доз радиации была получена либо путем экстраполяции экспериментальных данных на животных, либо в результате прямых радиационно-эпидемиологических исследований. Основным источником последних является острое однократное воздействие высоких доз в результате ядерных катастроф (Хиросима и Нагасаки, Чернобыль, Фукусима и др.) [15-17]. Количественный параметр «вероятность развития стохастических эффектов малых доз радиации» характеризуется несколькими важными радиобиологическими параметрами, однако из-за отсутствия конкретных данных эти эффекты до настоящего времени не были точно определены и остаются предметом дискуссий. Полученные выводы могут быть использованы при реализации мероприятий по улучшению экологического состояния региона и здоровья населения.

Таким образом, влияние неблагоприятных факторов окружающей среды в экологически неблагоприятных регионах на организм человека может быть оценено с помощью клинического обследования с количественным и качественным учетом небольших аномалий развития, возникновение которых также является результатом изменения общего генетического баланса организма. Поэтому оценка генетических последствий воздействия внешних причин на соматические клетки человека может быть хорошим дополнением к мониторингу клинических эффектов.

**Заключение:**

Геномный анализ лиц, проживающих в районах с аномально повышенными уровнями гамма-излучения (площадки 1-5), показал индукцию мутаций в виде амплификации генов репарации ДНК, приводящих к полиморфизму генов в организме лиц, подвергавшихся воздействию радиации.

Анализ распределения людей по генотипам в обследованных группах показал увеличение частоты гетерозиготных аллелей гена репарации XRCC1 до 35% по сравнению с контрольной группой (10%), а частота гомозиготных аллелей по аллелю Trp/Trp не превышала уровень контроля (3%). В свою очередь, для гена XRCC3 отмечается незначительное превышение частоты гетерозигот – 21% по сравнению с контролем, а гомозиготный аллель Thr/Met остается на уровне контроля – 2%.

Результаты настоящего исследования согласуются с литературными данными о генетических последствиях радиационного воздействия на геном человека в случаях аварий на атомных электростанциях и испытаний ядерного оружия и, по завершении проектного исследования, могут быть использованы для оценки реального риска для конкретной обследуемой популяции.

**Список использованных источников:**

1. Alseroury F.A., Almeelbi T., Khan A., Barakata M.A., Al-Zahrani J.H., Alali W. Estimation of natural radioactive and heavy metals concentration in underground water // *J. Radiat. Res. Appl. Sci.* – 2018. – Vol. 4. – P. 538-546. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2018.07.004>
2. Бигалиев А.Б., Шалабаева К.З., Шимшиков Б.Е., Кобегенова С.С., Адилова Л.М., Кожакметова А.Н., Шарахметов С., Бурханова М.Н. Эколого-генетическая оценка последствий влияния радиации на загрязненных территориях // *Вавиловский журнал генетики и селекции.* – 2020. – №7. – С. 794-801 [Bigaliev A.B., Shalabaeva K.Z., Shimshikov B.E., Kobegenova S.S., Adilova L.M., Kozhahmetova A.N., Sharahmetov S., Burhanova M.N. *Jekologo-geneticheskaja ocenka posledstvij vlijaniya radiacii na zagraznennyh territorijah* // *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii.* – 2020. – №7. – S. 794-801 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18699%2FVJ20.675>
3. Бигалиев А.Б., Бекманов Б.О., Шимшиков Б.Е., Кожакметова А.Н., Адилова Л.М. Исследование генетических эффектов радиационно-загрязненных территорий на биоту // *Вестник КазНУ. – Серия экологическая.* – 2019. – №2(60). – С. 63-74 [Bigaliev A.B., Bekmanov B.O., Shimshikov B.E., Kozhahmetova A.N., Adilova L.M. *Issledovanie geneticheskix e'ffektov radiacii na biotu* // *Vestnik KazNU. – Seriya e'kologicheskaya.* – 2019. – №2(60). – S. 63-74 (in Russ.)]. [https://elibrary.kaznu.kz/wp-content/uploads/2021/06/vestnik-kaznu-seriya-ekologicheskaya\\_2019-60-3.pdf](https://elibrary.kaznu.kz/wp-content/uploads/2021/06/vestnik-kaznu-seriya-ekologicheskaya_2019-60-3.pdf)

4. Cox L.A. Implications of nonlinearity, confounding, and interactions for estimating exposure concentration-response functions in quantitative risk analysis // *Environ Res.* – 2020. – Vol. 187. – Art. no. 109638. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109638>

5. Haverić A., Gajski G., Beganović A., Rahmanović A., Hadžić Omanović M., Četković T., Haverić S. Medical personnel occupationally exposed to low-dose ionising radiation in Federation of Bosnia and Herzegovina: A cytogenetic study // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* – 2022. – Vol. 882. – Art. no. 503546

6. Yin X., Mason Jo., Lobachevsky P.N., Mounforte L., Selbie L., Ball D.L., Martin R.F., Leong T., Siva Sh., Martin O.A. Radiation therapy modulates DNA repair efficiency in peripheral blood mononuclear cells of patients with non-small cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2019. – Vol. 2. – P. 521-531. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.10.001>

7. Bardukov N.V., Artamonova V.S. Principles of identification of nucleotide sequences in ISSR marker spectra // *Biology Bulletin.* – 2021. – Vol. 3. – P. 19-28. <https://doi.org/10.1134/S1062359022010058>

8. Seibold P., Auvinen A., Auerbeck D., Bourguignon M., Hartikainen J.M., Hoeschen C., Blettner M. Clinical and epidemiological observations on individual radiation sensitivity and susceptibility // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2020. – Vol. 96 (3). – P. 324-339. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1665209>

9. Vaiserman A., Koliada A., Zabuga O., Socol Y. Health impacts of low-dose ionizing radiation: current scientific debates and regulatory issues // *Dose-Response.* – 2018. – Vol. 16 (3). – Art. no. 1559325818796331. <https://doi.org/10.1177/1559325818796331>

10. Jargin S.V., Mothersill C., Seymour C. Radiation hormesis and dose response: are our current concepts meaningful or useful? // *Curr. Opin. Toxicol.* – 2022. – Vol. 30. – Art. no. 100335. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2022.02.008>

11. Almahwasi A. Lowdose hyper-radiosensitivity in normal human cells // *Radiat. Phys. Chem.* – 2023. – Vol. 202. – Art. no. 110523. <https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110523>

12. Кузьмина Н.С., Мязин А.Е., Лаптева Н.Ш., Рубанович А.В. Изучение aberrантного метилирования в лейкоцитах крови ликвидаторов аварии на ЧАЭС // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 2014. – №2. – С. 127-139 [Kuz'mina N.S., Myazin A.E., Lapteva N.Sh., Rubanovich A.V. *Izuchenie aberrantnogo metilirovaniya v lejkcitah krovi likvidatorov avarii na CHAES* // *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya.* – 2014. – №2. – S. 127-139 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869803114020064>

13. Evangeliou N., Balkanski Y., Florou H., Eleftheriadis K., Cozic A., Kritidis P. Global deposition and transport efficiencies of radioactive species with respect to modelling credibility after Fukushima (Japan, 2011) // *J. Env. Rad.* – 2015. – Vol. 149. – P. 164-175. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2015.07.024>

14. Nakamura T., Masuda S., Kuchiki A., Maruyama A. Effects of radioactive contamination from the Semipalatinsk nuclear test site on behavior related to food choices: A case study of Kazakhstan // *J. Disaster Res.* – 2020. – Vol. 15. – P. 991-1010. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jdr/15/7/15\\_991/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jdr/15/7/15_991/pdf)

**АНДАТПА**
**ЛАСТАНУ КӨЗІНЕ ІРГЕЛЕС АУМАҚТАРДАН ПОПУЛЯЦИЯ ГЕНОМЫНЫҢ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫНА РАДИАЦИЯНЫҢ ӘСЕР ЕТУ ЗАРДАБЫН БАҒАЛАУ**

**А.Б. Бигалиев<sup>1</sup>, Б.О. Бекманов<sup>2</sup>, Т.Г. Гончарова<sup>3</sup>, К.З. Шалабаева<sup>1</sup>, А.Н. Кожакметова<sup>1</sup>, А.М. Мырзатай<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;  
<sup>2</sup>ҚР ҒЖБМ ҒК "Генетика Және Физиология Институты" ШЖҚ РМК, Алматы, Қазақстан Республикасы;  
<sup>3</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** адамның тіршілік ету ортасына жаңа мутагендік факторлардың көбеюі қоршаған орта мутагендерінің әсеріне байланысты адамның тұқым қуалайтын ауырлататын ауруларының жиілігінің артуына әкеледі. Радиациялық әсер ету жағдайында сезімталдығы жоғары адамдардың тәуекел топтарын анықтау қажеттілігі туындайды, өйткені радиацияның азға әсері, оның функционалды ішкі жүйелеріне тікелей әсер етуден басқа, қорғаныс жүйелерін индукциялайды немесе белсендіреді (репарация, бейімделу). ДНК репарация жүйесі зақымдалған кезде мутация жиілігін индукциялау қаупі артады. Жоғарыда айтылғандар зерттеу тақырыбының және алынған нәтижелердің өзектілігін көрсетеді.

**Зерттеудің мақсаты** – созылмалы генетикалық әсерлерді ескертіріп, қоршаған ортаның радиациялық ластануының геномның тұрақтылығы мен адам денсаулығына әсерін бағалау.

**Әдістері:** далалық және зертханалық әдістерді қолданды: қоршаған орта объектілерінің сынамаларын алу үшін алаңдар жүйесін құру; адамның перифериялық қанының үлгілері, объектілердің радиациялық белсенділігін өлшеу әдістері, цитогенетикалық және молекулалық-генетикалық әдістер.

**Нәтижелері:** гамма-белсенділікті өлшеу полигонның зерттелген аумағының және оған іргелес елді мекендердің радиация деңгейі 0,6-0,14 мкЗв/сағ шегінде екенін көрсетті. Қан жасушаларының ДНК молекулалық-генетикалық зерттеулері және радиоактивті қалдықтар полигонының әсер ету аймағында тұратын адамдардың цитогенетикалық талдаулары бірнеше мутантты генотип-

тердің таралуын анықтады, бұл геномның айқын тұрақсыздығы бар адамдарда экологиялық аурулардың даму қаупінің жоғарылауы ықтималдығын көрсетеді.

**Қорытынды:** полигон аумағындағы және оған іргелес елді мекендердегі радиация деңгейі 0,6-0,14 мкЗв/сағ шегінде. Зерттелген топтардағы адамдардың генотиптік таралуын талдау XRCC1 репарация генінің гетерозиготалы аллельдерінің жиілігінің бақылау тобымен (10%) салыстырғанда 35%-ға дейін жоғарылағанын көрсетті, ал Trp/Trp аллелі бойынша гомозиготалы аллельдердің жиілігі бақылау деңгейінен (3%) аспайды. Өз кезегінде, XRCC3 гені үшін гетерозиготалар жиілігінің шамалы асып кетуі байқалады, Thr/Met гомозиготалы аллель бақылау деңгейінде қалады – 21% бақылаумен салыстырғанда – 2%.

**Түйінді сөздер:** мутагендер, радиация, қоршаған орта, гендер, тұқым қуалайтын аурулар, геном.

## ABSTRACT

### ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF RADIATION ON THE STABILITY OF THE GENOME OF THE POPULATION FROM THE TERRITORIES ADJACENT TO THE SOURCE OF POLLUTION

A.B. Bigaliyev<sup>1</sup>, B.O. Bekmanov<sup>2</sup>, T.G. Goncharova<sup>3</sup>, K.Z. Shalabaeva<sup>1</sup>, A.N. Kozhakhmetova<sup>1</sup>, A.M. Myrzatay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Institute of Genetics and Physiology of the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Kazakhstan, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** The increasing introduction of new mutagenic factors into the human environment increases the frequency of hereditary human diseases associated with exposure to environmental mutagens. In the case of radiation exposure, the problem arises of the need to identify risk groups of people with hypersensitivity since the effect of radiation on the body, in addition to direct effects on its functional subsystems, induces or activates protective systems (repair, adaptation). If the DNA repair system is damaged, the risk of induction of mutation frequency increases. The above highlights the relevance of the research topic and the results obtained.

**The study aimed to** assess the impact of radiation pollution on the stability of the genome and human health, considering the long-term genetic consequences.

**Materials and methods:** Field and laboratory methods were used, such as creating a system of sites for sampling environmental objects, human peripheral blood samples, methods for measuring the radiation activity of objects, and cytogenetic and molecular genetic methods.

**Results:** Gamma activity measurements showed that the radiation level in the surveyed territory of the landfill and adjacent settlements was 0.6 to 0.14 mSv/h. Of particular importance in this regard is the study of the mechanisms of individual sensitivity to radiation and the role of the DNA repair system. Molecular genetic studies of the DNA of blood cells and cytogenetic analyses of people living in the zone of influence of the radioactive waste landfill revealed the spread of several mutant genotypes, which indicates the likelihood of an increased risk of environmental diseases in persons with pronounced genome instability.

**Conclusion:** The radiation level on the territory of the landfill and adjacent settlements was 0.6 to 0.14 mSv/h. The analysis of the distribution of people by genotypes in the examined groups showed an increase in the frequency of heterozygous alleles of the XRCC1 repair gene to 35% compared with the control group (10%), and the frequency of homozygous alleles for the Trp/Trp allele does not exceed the control level (3%). In turn, for the XRCC3 gene, there is a slight excess in the frequency of heterozygotes, and the homozygous Thr/Met allele remains at the control level – 21% compared with the control of 2%.

**Keywords:** mutagens, radiation, environment, genes, hereditary diseases, genome.

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках гранта Фонда фундаментальных исследований Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан АР19680351 "Изучение биологических последствий воздействия антропогенных загрязнителей на биоту, здоровье населения и природную среду".

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Бигалиев А.Б.; научный дизайн – Кожухметова А.Н.; исполнение заявленного научного исследования – Бигалиев А.Б., Бекманов Б.О., Гончарова Т.Г., Шалабаева К.З., Кожухметова А.Н., Мырзатай А.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Бигалиев А.Б., Мырзатай А.М.; создание научной статьи – Бигалиев А.Б.

**Сведения об авторах:**

**Бигалиев А.Б. (корреспондирующий автор)** – д.б.н., профессор, НАО «Казахстанский Национальный Университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77772742330, e-mail: aikhazha@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4274-6305;

**Бекманов Б.О.** – к.б.н., доцент, Институт генетики и физиологии Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77017588184, e-mail: bobekman@rambler.ru, ORCID ID: 0000-0002-2232-0481;

**Гончарова Т.Г.** – д.б.н., учёный секретарь АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77052071214, e-mail: goncharova.20004@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-2524-8750;

**Шалабаева К.З.** – д.м.н., профессор, НАО «Казахстанский Национальный Университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77772300093, e-mail: klara46.46@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6836-4829;

**Кожухметова А.Н.** – магистр биол. наук, старший преподаватель, НАО «Казахстанский Национальный Университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77771557806, e-mail: ayzada.1983@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5311-8083;

**Мырзатай А.М.** – магистр естественных наук, научный сотрудник, НАО «Казахстанский Национальный Университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан, тел.: +77073601776, e-mail: ayaulymmyrzatay@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4830-2310,

**Адрес для корреспонденции:** Бигалиев А., мкр. Жазира, д. 49Б, Алматы 050030, Республика Казахстан.

# ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ АЛМАТЫ ОБЛЫСЫ БОЙЫНША ІСІК АУРУЛАРЫНА БАЙЛАНЫСТЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ-ДЕМОГРАФИЯЛЫҚ ЖАҒДАЙ МЕН ЕРЕСЕК ХАЛЫҚТЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Г.П. КАСЫМОВА<sup>1</sup>, А.Б. УТЕГЕНОВА<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі»ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Репродуктивті Медицина Университеті»ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

## АНДАТПА

**Өзектілігі:** Аллогендік гемопоэтикалық дің жасушаларын трансплантациялау (АГЖТ) әдісі болып табылады жоғары мамандандырылған көмек көрсету, науқастарға, онкологиялық және гематологиялық аурулармен, ауыр аралас бастапқы иммунодефицитами, сондай-ақ басқа да туа біткен және тұқым қуалаушылық аурулары отетін зақымданған қан түзетін және иммундық жүйелер.

**Зерттеудің мақсаты** – аллогенді АГЖТ жүргізген нәтижелерді және жынысы, кондиционерлеу режимі, донордың үйлесімділігі, АГЖТ жүргізген кездегі негізгі аурудың мәртебесі сияқты факторлардың жоғары қауіпті топтардың онкогематологиялық аурулары бар науқастардың өмір сүру көрсеткіштеріне ықтимал әсерін зерттеу.

**Әдістері:** Алматы облысы бойынша қатерлі ісіктері бар науқастар мен аурулар туралы № 7 жылдық медициналық есеп нысандарының деректеріне талдау 2018-2022 жылдар (Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі бекіткен нысан), ҚР Ұлттық статистика бюросының жыл сайынғы өңірлік статистикалық жинақтары. Қазақстан Республикасы Стратегиялық жоспарлау және реформалар агенттігі, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Қазақстан Республикасы халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі» жинақтары 2018-2022 жылдар.

**Нәтижелері:** Алматы облысында және республикада онкологиялық аурулардың жоғары деңгейін негізінен ерлерде өкпе және асқазан обыры, әйелдерде сүт безі мен жатыр мойны обыры құрайды. Алматы облысында және жалпы Республика бойынша онкологиялық аурулар көрсеткішінің төмендеу үрдісі байқалады. Алайда, мақсатты көрсеткішке қол жеткізілген жоқ. Республика бойынша онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітім деңгейі іс жүзінде тұрақты, ал Алматы облысында төмендеу байқалады. Өлім құрылымында бірінші орында өкпе ісігі, екінші орында асқазан ісігі, үшінші орында сүт безі обыры, төртінші орында өңеш ісігі.

**Қорытынды:** Өлім-жітім деңгейін төмендетудегі табыс скринингтік бағдарламаларды енгізу, қатерлі ісік ауруын ерте сатысында диагностикалауды жақсарту және емдеудің тиімділігіне байланысты, бірақ өлім-жітім деңгейі әлі де жоғары болып отыр. Алматы облысында онкологиялық аурулардан болатын аурушаңдық пен өлім-жітімді эпидемиологиялық зерттеу скринингтік тексеруді жақсарту, асқазан және өкпе обырын анықтау үшін скринингтің жаңа нысандарын енгізу, скринингті күшейту, сондай-ақ халық арасында профилактикалық және ағарту жұмыстарын күшейту қажеттігін көрсетеді.

**Түйінді сөздер:** халықтың денсаулығы, медициналық-демографиялық жағдайы, аурушаңдық, өлім-жітім, қатерлі ісіктер, алдын алу.

**Кіріспе:** globoscan компаниясының 2022 жылғы жаһандық қатерлі ісік ауыртпалығы туралы әлем аймақтары мен адам дамуының 4.04.2024 жылғы жаңа есебіне сәйкес, қатерлі ісік өлімі жоғары болып қала береді (1-кесте). Екі жыныс үшін де 2022 жылы дүние жүзінде шамамен 20,0 миллион жаңа жағдай және 9,7 миллион қатерлі ісік өлімі тіркелді. 2022 жылы әлемдегі барлық жағдайлардың жартысына жуығы (49,2%) және қатерлі ісік ауруының көпшілігі (56,1%) әлем халқының 59,2% тұратын Азияда болған деп есептеледі. Африка мен Азия аймақтарында қатерлі ісік ауруынан болатын өлім – жітім ауыртпалығы аурудың тиісті ауыртпалығынан пропорционалды емес. Бұл қатерлі ісік түрлерінің сәйкес таралуын және ішінара кеш диагнозға байланысты осы континенттердегі өлім-жітімнің салыстырмалы түрде жоғары көрсеткіштерін көрсетеді.

Еуропада қатерлі ісік ауруы мен одан болатын өлім-жітім пропорционалды емес, өйткені континентте әлемдегі барлық қатерлі ісік ауруларының бестен бір бөлігі (22,4%) және қатерлі ісік өлімі (20,4%) тіркелген, бірақ халық саны әлем халқының 10%-дан аз (9,6%) [9].

Қазақстан Республикасының Үкіметі елдегі медициналық-демографиялық жағдайды жақсартуға бағытталған шараларды әзірлейді. Олардың ішінде 2023-2027 жылдарға арналған онкологиялық аурулармен күрес жөніндегі кешенді жоспарды атап өтуге болады. Кешенді жоспардың іс-шараларын іске асыру 5 жыл ішінде бес негізгі бағыт бойынша қарастырылған: тәуекел факторларының алдын алу және басқару, жоғары тиімді ерте диагностика, мамандандырылған емдеуді дамыту, паллиативтік көмек және оңалту, кадрлық әлеуетті және ғылымды дамыту [1].

**1-кесте – 2022 жылғы кейбір елдердегі аурушандық, қатерлі ісік өлімі және жалпы халық, абсолютті Саны**

Ел	Халықтың орташа жылдық саны	Аурушандық	Өлім-жітім
Швеция	10 218 972	91 444	25 569
Италия	60 262 779	436 242	199 706
Франция	65 584 514	483 568	190 612
Бельгия	11 668 276	81 132	29 005
Германия	83 883 587	605 805	253 170
Нидерланды	17 211 499	168 070	49 790
Испания	46 719 147	372 121	115 590
Португалия	10 140 568	81 251	33 762
Қазақстан	19 205 039	36 225	20 686

Қазақстанда қолайсыз медициналық-демографиялық жағдай сақталуда, ол өлім-жітімнің жоғары деңгейі есебінен халықтың табиғи кемуімен сипатталады. Бұл ретте бүгінгі таңда жетекші медициналық-демографиялық проблемалардың бірі ересек халықтың онкологиялық ауруларынан болатын өлім-жітімнің артуы болып табылады. Қатерлі ісік-кез-келген органға әсер етуі мүмкін аурулардың үлкен тобының жалпы термині. Оларды белгілеу үшін басқа терминдер қолданылады: қатерлі ісіктер мен өсінділер. Қатерлі ісік қалыпты жасушалардың атипті жасушаларға айналуы нәтижесінде пайда болады, оның барысында қатерлі ісікке дейінгі зақымдану қатерлі ісікке айналады [2]. Зиянды факторлардың үш санаты бар:

- физикалық канцерогендер (альфа, бета, гамма және рентген сәулелері, протондар мен нейтрондар ағындары, ультракүлгін сәулелер, радон, механикалық жарақаттар);

- химиялық канцерогендер, (мышьяк, қорғасын, никель, хром, сынап, кадмий);

- биологиялық канцерогендер (вирустар, бактериялар немесе паразиттер).

Қатерлі ісік ауруының қауіп факторларына созылмалы инфекциялар жатады, әсіресе дамушы елдерде. *Helicobacter pylori*, адам папилломавирусы (HPV), В гепатиті вирусы, С гепатиті вирусы және Эпштейн-Барр вирусы сияқты канцерогенді инфекциялар 2012 жылы анықталған қатерлі ісіктердің шамамен 15%-на жауап береді. АИТВ-инфекциясы жатыр мойны обыры сияқты қатерлі ісік қауіпін айтарлықтай арттырады.

Қатерлі ісік дамуының тағы бір негізгі факторы-жас. Жасы ұлғайған сайын әртүрлі қауіп факторларының қабаттасуына байланысты қатерлі ісік ауруы күрт артады. Тәуекел факторларының жиынтығы, Апоптоздың бұзылуы, иммунитеттің төмендеуі адам қартайған сайын айқын көрінеді. Темекі шегу, соның ішінде электронды темекі, алкогольдік ішімдіктер, суррогаттар, синтетикалық есірткі заттары, дұрыс тамақтанбау және гиподинамия әлемдегі қатерлі ісік ауруының негізгі қауіп факторлары болды және болып қала береді.

Қатерлі ісіктің клиникалық белгілерінің бірі-метастаз немесе атипті жасушалардың тез түзілуі, олардың ұлпаларынан тыс өседі және жақын маңдағы тіндерге өніп, дене сұйықтықтарының ағымы бар басқа органдарға тасымалданады. Метастаз көбінесе қатерлі ісік өлімінің негізгі себептерінің бірі болып табылады [2]. Статистикалық деректерге сәйкес, көптеген авторлардың пікірі мен ресми статистикаға сәйкес, қатерлі ісіктер (ЗНО) Қазақстан халқының медициналық көмекке жүгіну құрылымында тұрақты түрде екінші орында – 15,7%. Қатерлі ісіктен болатын өлім-жітім-қан айналы-

мы жүйесінің ауруларына жол беріп, түзілімдер екінші орында. Халықтың жалпы өлім-жітім құрылымындағы ЖҚҚ үлесі тұрақты түрде 50%-дан асады, ал ЖҚҚ-ға байланысты еңбекке қабілеттілігін уақытша жоғалтумен және мүгедектікпен сырқаттанушылықтың жоғары деңгейі осы аурудың әлеуметтік маңыздылығын қосымша көрсетеді [3]. Науқастардың 56%-ы еңбекке қабілетті жастағы адамдар. Тәуекел факторларының әсерін азайту және алғашқы профилактика жүргізу арқылы қатерлі ісіктердің 30-50% - избежать болдырмауға болады. Сонымен қатар, қатерлі ісік ауруын дамытатын науқастарды ерте анықтау және басқару арқылы қатерлі ісік ауыртпалығын азайтуға болады. Уақытылы диагноз қою және тиісті емдеу кезінде қатерлі ісіктің көптеген түрлерін емдеудің жоғары мүмкіндігі бар.

Өкінішке орай, медициналық мекемелердің қолданыстағы жүйесі халықтың мамандандырылған медициналық көмек көрсету көлеміне, қолжетімділігіне және сапасына, бірінші кезекте, бастапқы буын деңгейінде қажеттілігін толық көлемде қамтамасыз етпейді.

Халық денсаулығына байланысты денсаулық жағдайының әртүрлі аспектілері, сондай-ақ халыққа онкологиялық көмек көрсету жүйесін жетілдіру мәселелері көпжылдық зерттеулердің тақырыбы болып табылады [4]. HRV диагностикасы үшін зертханалық, иммунологиялық, сондай-ақ ультрадыбыстық, рентгенологиялық, эндоскопиялық әдістер, магниттік-резонанстық томография, компьютерлік томография (контрастпен және онсыз) және позитронды эмиссиялық томографияны қамтитын кең ауқымды зерттеулер қолданылады. Зерттеудің қазіргі заманғы әдістерінің көпшілігі қатерлі ісіктердің пайда болуын уақтылы диагностикалауға және алдын алуға мүмкіндік береді. Қатерлі ісіктерді ерте диагностикалау үшін скринингтер мен басқа да зерттеу әдістерінен өтуге халықты тарту пациенттердің өз денсаулығы үшін жауапкершілігін арттыру бойынша ұйымдастырушылық мәселелер ашық күйінде қалып отыр.

**Зерттеудің мақсаты** – өлім-жітім көрсеткіштерін және бес жылдық өмір сүру деңгейін жақсарту үшін Алматы облысының оңтүстік аймағындағы қатерлі ісіктердің аурушандығын бағалау.

**Материалдар мен әдістер:** Алматы облысы бойынша ЗНО науқастары туралы №7 медициналық есепті нысандардағы деректерге талдау, Қазақстан Республикасы Стратегиялық жоспарлау және реформалар агенттігінің Ұлттық статистика бюросының жыл сайынғы өңірлік статистикалық жинақтары, Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «ҚР халқының денсаулығы және денсаулық сақтау ұйымдарының қызметі» жинақтары жүргізілді [3, 5, 6].

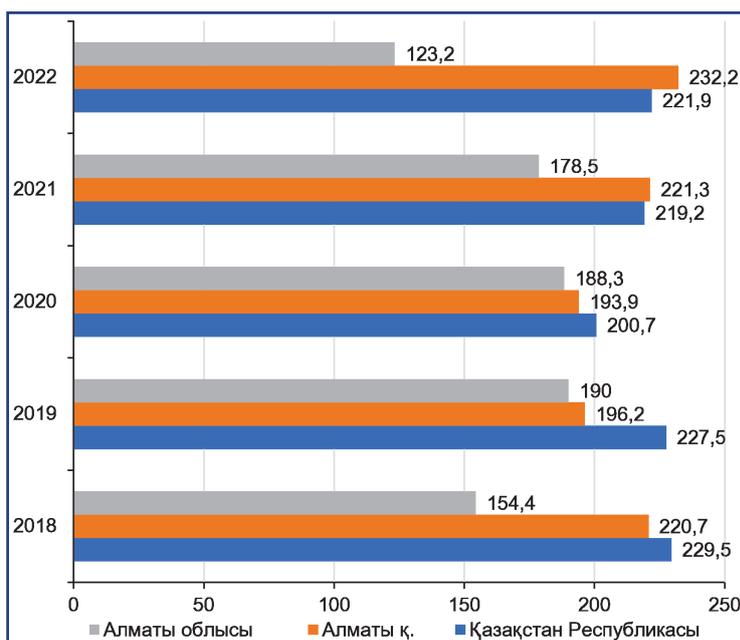
**Нәтижелері:** Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметтері бойынша, жүрек-қан тамырлары және онкологиялық аурулар еуропалық аймақтағы өлім-жітімнің 71%-на жауап берді [7, 8]. ДДСҰ болжамы бойынша 2020 жылы ҚҚҚ-дан сырқаттанушылық пен өлім-жітім бүкіл әлемде 1,5-2 есе өсті [9]. Аурудың өсуі негізінен мужчинердегі өкпе және асқазан қатерлі ісігі, әйелдерде сүт безі мен жатыр мойны обыры арқылы жүреді.

Қазақстанда онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітім халық өлімі құрылымында екінші орында тұр. Жыл сайын қатерлі ісік ауруынан қайтыс болады

13000 адам, оның 42%-ы еңбекке қабілетті жастағы адамдар. Бастапқы пациенттердің жартысына жуығы

аурудың III-IV сатысын белгіледі, бұл медицина қызметкерлері мен халықтың онкологиялық сақтануының төмендігін көрсетеді.

2018 жылы Қазақстан Республикасында қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық көрсеткіші 100 000 тұрғынға шаққанда 229,5 құрады, ал Алматы облысы бойынша бұл көрсеткіш 100 000 тұрғынға шаққанда 154,4 құрады (1-сурет, 2-кесте). 2022 жылы республика бойынша қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық көрсеткіші 221,9-ға, ал Алматы облысы бойынша 123,2-ке төмендейді. Алматы облысының оңтүстік өңірінің аумағында жалпы халық саны 1 506 000 мың адам болатын 9 ауылдық аудан бар [3]. Қатерлі ісіктердің жиілігі бүгінгі күні төмендеу үрдісіне ие.



1-сурет – республикалық көрсеткіштермен және Алматы қаласымен салыстырғанда республика бойынша және Алматы облысы бойынша қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық, 2018-2022 жж.

**2-кесте – ҚР, Алматы қаласы және Алматы облысында қатерлі ісіктермен сырқаттанушылықтың көрсеткіштері, 2018-2022 жж.**

Өңір	Қалалық халықтың саны									
	Абс.					100 мыңға шаққанда				
	2018	2019	2020	2021	2022	2018	2019	2020	2021	2022
Қазақстан Республикасы	24340	24798	22379	24928	26849	229,5	227,5	200,7	219,2	221,9
Алматы қаласы	4035	3760	3833	4482	4950	220,7	196,2	193,9	221,3	232,2
Алматы облысы	712	858	857	820	299	154,4	190,0	188,3	178,5	123,3

Әйелдердегі қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық құрылымында бірінші орында сүт безі обыры (C50) тұр, ол барлық локализациялардың үлес салмағының 23,0% – приходится құрайды, екінші орында – тері ісіктері (C44, C46.0) – шамамен 11%, үшінші орында – жатыр мойны обыры (C53) - 8,6% (кесте 3). Гинекологиялық қатерлі ісік құрылымында ршм жатыр денесінің қатерлі ісігі мен аналық без қатерлі ісігінен 1-ші орында.

Еркектерде бірінші орынды өкпе обыры (C33-34) – 18,0%, екінші орынды асқазан обыры (C16) – 11,3%, үшінші орынды тері ісіктері (C44, C46,0) – 9,2% алады.

Республика бойынша қатерлі ісіктерден болатын өлім-жітім аз қарқынмен азаяды. 2018 жылы республика

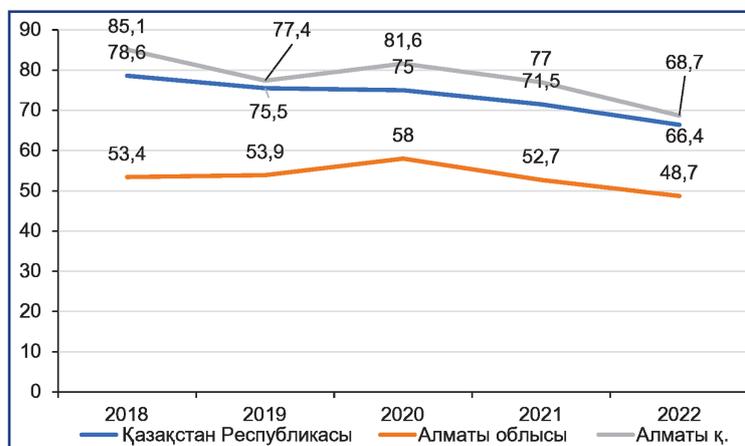
бойынша бұл көрсеткіш 100 000 тұрғынға шаққанда 78,6, ал 2022 жылы – 66,4 құрады. Алматы облысында қатерлі ісіктерден болатын өлім-жітімнің төмендеу үрдісі байқалады. Алматы облысы бойынша есептеулер 2 суретте 2019 жылғы аумақтық өзгерістерді және 2022 жылы Жетісу облысын бөлуді есепке алмай келтірілген.

Республика бойынша қатерлі ісіктен бір жылдық өлім – жітім соңғы 5 жылда 7,0-ден 7,9%-ға дейін болды, ең төменгі көрсеткіш 2021 жылы, ал ең жоғары көрсеткіш 2018 жылы. Жалпы алғанда, оң динамика байқалады. Алматы облысы бойынша бір жылдық өлім-жітім көрсеткіші 7,2-ден 7,8%-ға дейін ауытқиды, ең төменгі мәні 2021 жылы және ең жоғары мәні 2020 жылы (3-сурет).

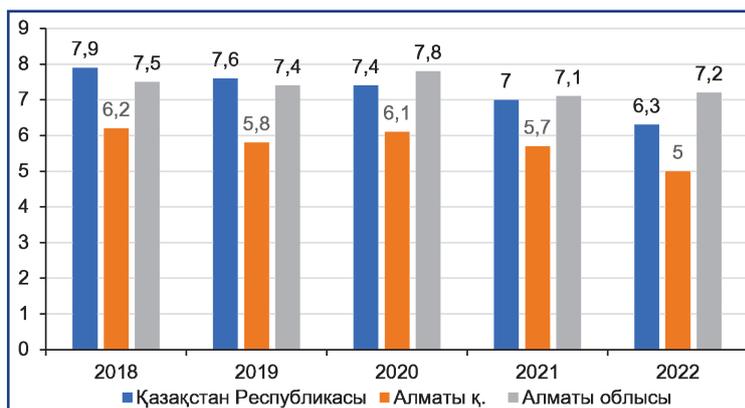
## 3-кесте – Алматы облысы бойынша қатерлі ісіктермен сырқаттанушылықтың құрылымы, 2021-2022

№ р/с	Қатерлі ісіктерді оқшаулау	Жынысы	Х қайта қарау бойынша АХЖ шифры	2021 Барлық жағдайлар	2022 Барлығы
01	Қатерлі ісіктердің барлығы, оның ішінде,	М	C00-C97	15400	16688
02		Ж		20727	22389
03	Еріндер	М	C00	83	84
04		Ж		36	34
05	Тіл ауыз қуысы және орофаринс, таңдай Капоши саркомасы	М	C01-C06, C09, C10, C46.2	328	283
06		Ж		192	200
07	Сілекей безі (кіші сілекей бездерінен басқа)	М	C07-C08	79	69
08		Ж		64	67
09	Мұрын жұтқыншақ	М	C11	54	54
10		Ж		22	34
11	Көмей жұтқыншағы	М	C12, C13, C14	119	103
12		Ж		50	48
13	Өңеш	М	C15	654	639
14		Ж		476	469
15	Асқазан	М	C16	1693	1895
16		Ж		883	1020
17	Тоқ ішек	М	C18	776	886
18		Ж		910	1054
19	Тік ішектің, ректосигмоидты қосылыстың, анустың (анустың) және анальды каналдың	М	C19-C21	856	920
20		Ж		748	793
21	Бауыр және бауырішілік өт жолдары	М	C22	583	602
22		Ж		316	401
23	Ұйқы безі	М	C25	576	552
24		Ж		552	623
25	Көмей	М	C32	325	334
26		Ж		40	36
27	Трахея, бронх, өкпе	М	C33-C34	2806	3014
28		Ж		809	911
29	Сүйектер мен буын шеміршектері	М	C40-C41	71	90
30		Ж		72	91
31	Дәнекер және басқа жұмсақ тіндердің тері меланомасы	М	C45, C46.1, C47, C49	213	194
32		Ж		226	216
33	Тері меланомасы	М	C43	144	125
34		Ж		216	211
35	Терінің басқа қатерлі ісіктері	М	C44, C46.0	1352	1537
36		Ж		2203	2461
37	Әйел сүт безі	Ж	C50	5021	5171
38	Жатыр мойны	Ж	C53	1804	1934
39	Жатыр денесі	Ж	C54	1240	1315
40	Аналық безі	Ж	C56	1249	1201
41	Қуықасты безі	М	C61	1169	1465
42	Аталық без	М	C62	122	133

Ескерту: қызыл түспен сырқаттанушылық құрылымында бірінші орын алатын қатерлі ісіктердің локализациясы бөлінді



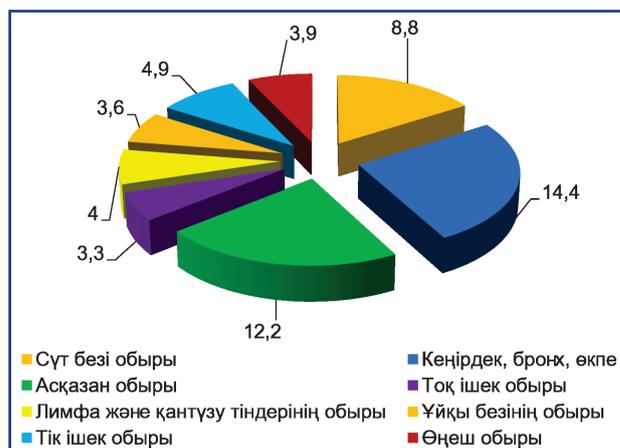
2-сурет – республикалық көрсеткіштермен және Алматы қаласымен салыстырғанда Алматы облысында қатерлі ісіктерден болатын өлім-жітім, 2018-2022 жж.



3-сурет – республикалық көрсеткіштермен және Алматы қаласымен салыстырғанда Алматы облысында қатерлі ісіктерден бір жылдық өлім-жітім, 2018-2022 жж.

Республика бойынша екі жыныстағы Қатерлі ісіктерден болатын өлім-жітім құрылымында бірінші орынға өкпе обыры (16,5%), екінші орынға – асқазан обыры (11,5%) шығады, үшінші орында сүт безі қатерлі ісігі (8,5%), ал төртінші орында өңеш қатерлі ісігі (5,8%) [10]. Алматы

облысы бойынша екі жыныста да ҚҚҚ-дан болатын өлім-жітім құрылымында осындай көрініс байқалады: бірінші орынға өкпе обыры (14,4%), екінші орынға – асқазан обыры (12,2%), үшінші орынға сүт безі обыры (8,8%) және төртінші орында тік ішек обыры (4,9%) (сурет 4).



4-сурет – Алматы облысы бойынша қатерлі ісіктерден болатын өлім-жітім құрылымы, 2018-2022 жж

0-I сатыдағы онкологиялық аурулардың ерте диагностикасы 2020 жылы қатерлі ісіктердің жаңа жағдайларының жалпы құрылымында 25,5% - құрады. 2020 жылдың қорытындысы бойынша бес жылдық өмір сүру деңгейі 54,0% (2019 жылы – 52,5%) құрады. Аймақ бойынша нысаналы индикаторлардың орындалуын талдау 2021 жылы онкологиялық патологиядан болатын өлім-жітімнің аздап төмендегенін анықтады, бұл 2020 жылы 100 000 тұрғынға шаққанда 58,0-ге қарсы 100 000 тұрғынға шаққанда 48,7. Жатыр мойны қатерлі ісіктерінің I-II сатысының үлес салмағының өсуі байқалады – 2020 жылы 90,7%, ал 2021 жылы бұл көрсеткіш 87,4% құрады [12].

**Талқылау:** онкологиялық сақтық және онкологиялық ауруларға көбірек көңіл бөлу-қазіргі денсаулық сақтаудың ерекшеліктерінің бірі. Бүкіл әлемде, ең алдымен, елдердің әлеуметтік-экономикалық әл-ауқатының өсуімен, өмір сүру ұзақтығының ұлғаюымен, онкологиялық ауруларды анықтауға бағытталған профилактикалық іс-шараларды жүргізумен байланысты қатерлі ісіктерді анықтаудың жақсаруы байқалады.

Қазақстанда кездесетін онкологиялық аурулардың басым бөлігі скринингтік бағдарламалар жүргізу арқылы ерте сатыларда (сүт безі, тері, жатыр мойны, өңеш, асқазан, бауыр, тоқ ішек және тік ішек, қуық асты безі ісіктері) диагноз қойылуы мүмкін. Тиісінше, берілген локализациядағы ісіктерден болатын өлім-жітімнің төмендеуі жалпы онкологиялық өлім-жітімнің төмендеуіне резерв бола алады [13].

Онкологиялық ауруларды уақтылы және ерте диагностикалау емдеу нәтижелерін едәуір жақсартуға және науқастардың өмір сүруін арттыруға мүмкіндік береді. Онкологиялық аурулардың алдын алуды одан әрі жетілдіру үшін Республикада ерте диагностика (скринингтер) бағдарламалары енгізілді, ғылыми негізделген тиімділікпен диагностика мен емдеудің жоғары технологиялық әдістерінің қолжетімділігі артты, онкологиялық науқастарға оңалту және паллиативтік көмектің заманауи жүйесі енгізілді [14].

**Қорытынды:** өлім-жітім көрсеткішін төмендету бойынша жетістіктер скринингтік бағдарламаларды енгізуге, ерте кезеңдерде ҚҚҚ диагностикасын жетіл-

діруге және емдеудің тиімділігіне байланысты. МСАК жұмысының индикаторы ретінде скринингтерді енгізу қорытындысы бойынша халықты скринингтік бағдарламалармен қамту жақсаруда. Алайда, скринингтік бағдарламалардың дұрыстығын, медициналық персоналдың нәтижелерді түсіндірудің барабарлығын, скрининг қорытындысы бойынша пациенттерді сенімді хабардар етуді үнемі бақылау қажет. Скринингтік іс-шараларды жүйелі немесе мезгіл-мезгіл жүргізетін медициналық персоналды жұмыс орнында мақсатты түрде оқыту өте маңызды. Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты әзірлеген әдістемелік ұсынымдар қатерлі ісіктер бойынша тәуекел тобымен байланыста болатын дәрігерлер, медбикелер үшін үстел үсті нұсқауы болуға тиіс. Орта мектептердің, колледждердің, жоғары оқу орындарының білім алушылары арасында ағарту жұмыстарын жүргізу міндетті және жүйелі болуға тиіс. Ірі өндірістердің, мемлекеттік және жеке ұйымдардың қызметкерлері арасында профилактикалық тексерулерді жаңғырту өзекті болып отыр. Өз денсаулығы үшін жауапкершілікке және кәсіби тексерулерден уақтылы өтуге шақыратын оқу роликтері әлеуметтік желілерде жиі пайда болуы керек.

Осыған қарамастан, МСАК ұйымдарының онкологиялық қызметі жетекшілікті күшейте отырып, онкологиялық көмек көрсетудің интеграцияланған моделін белсенді енгізудің нәтижесінде аудан кураторларының жұмысы едәуір жақсарды. Ісіктермен сырқаттанушылық бойынша онкологиялық жағдайды басқару барлық ықпал ету объектілерімен: пациенттермен, терапевт-дәрігерлермен (немесе жалпы практика дәрігерлерімен) және онколог-дәрігерлермен жұмысты қамтитын кешенді тәсілмен ғана мүмкін болады.

### Әдебиеттер тізімі:

1. Комплексный план по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2023-2027 годы. Постановление Правительства Республики Казахстан от 5 октября 2023 года № 874. [Kompleksnyj plan po borbe s onkologicheskimi zabolovanijami na 2023-2027 gody. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazahstan ot 5 oktyabrya 2023 goda № 874]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2300000874>
2. Всемирная организация здравоохранения. Рак. 03.03.2021 [Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. Rak. 03.03.2021 (in Russ.)]. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2021 год / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы, 2021. – 388 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Sejsenbaeva G.T. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2021 god / pod red. D.R. Kaidarovoy. – Almaty, 2021. – 388 s. (in Russ.)] <https://doi.org/10.52532/1-11-2021-1-384>
4. Каргабаев Е. Ж. Эпидемиологический анализ и оценка эффективности внедрения скрининга онкозаболеваний среди населения Алматинской области: дис. ... канд. мед. наук: 14.02.02, 14.02.03. – Бишкек: Научный центр Профилактическая медицина НАН РК, 2021. – 219 с. [Kargabaev E. Zh. Epidemiologicheskij analiz i ocenka effektivnosti vnedreniya skrininga onkozabolovaniy sredi naseleniya Almatinskoy oblasti: dis. ... kand. med. nauk: 14.02.02, 14.02.03. – Bishkek: Nauchnyj centr Profilakticheskaya medicina NAN RK, 2021. – 219 s. (in Russ.)]. <https://b.eruditor.link/file/3622324/>
5. Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан. Демографическая статистика. Дата обращения: 18.01.2024 [Bjuro nacional'noj statistiki Agentstva po strategicheskomu planirovaniyu i reformam Respubliki Kazahstan. Demograficheskaja statistika. Data obrashheniya: 18.01.2024 (in Russ.)]. [https://old.stat.gov.kz/for\\_users/dyna-mic](https://old.stat.gov.kz/for_users/dyna-mic)

6. Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год. Статистические и аналитические материалы. – Алматы, 2020. – 226 с. [Kajdarova D.R., Baltabekov N.T., Dushimova Z.D., Shatkovskaya O.V., Sejsenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkajdarova A.Zh., Lavrent'eva I.K. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2019 god. Statisticheskie i analiticheskie materialy. – Almaty, 2020. – 226 s. (in Russ.)] <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2019-god/>
7. Holland W.W., Stewart S., Masseria C. Policy Brief. Screening in Europe. – European Observatory of Health Systems and Policies, 2008. – 76 p. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/107742/WHO-EURO-2006-651-40386-54109-eng.pdf>
8. European Commission. Cancer Screening in the European Union (2017). Report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. Reprint May 2017. – Lyon, France: IARC, 2017. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major\\_chronic\\_diseases/docs/2017\\_cancerscreening\\_2ndreportimplmentation\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/2017_cancerscreening_2ndreportimplmentation_en.pdf)
9. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. – 2024. – Vol. 74(3). – P. 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
10. Каргабаев Е.Ж. Комплексная оценка эффективности скринингового обследования населения Алматинской области на онкопатологию // Вестник КазНМУ. – 2019. – №3. – С. 88-91 [Kargabaev E.Zh. kompleksnaya ocenka e'ffektivnosti skrininovogo obsledovaniya naseleniya Almatinskoy oblasti na onkopatologiyu // Vestnik KazNMU. – 2019. – №3. – S. 88-91 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-otsenka-effektivnosti-skrininovogo-obsledovaniya-naseleniya-almatinskoy-oblasti-na-onkopatologiyu>
11. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Хожаев А.А., Лаврентьева И.К., Нурмухамбет А.М., Самихова А.А. Рак желудка: эпидемиология и перспективы разработки и внедрения инновационных технологий раннего выявления и лечения // Онкология и радиология Казахстана. – 2023. – №4(70). – С. 4-11 [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Khozhaev A.A., Lavrentieva I.K., Nurmukhambet A.M., Samikhova A.A. Rak zheludka: e'pidemiologiya i perspektivy razrabotki i vnedreniya innovacionnykh tekhnologij ranнего vyavleniya i lecheniya // Onkologiya i radiologiya Kazahstana. – 2023. – №4(70). – S. 4-11 (in Russ.)]. <https://www.doi.org/10.52532/2521-6414-2023-4-70-4-11>
12. Избагамбетов Н.А., Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Шинболатова А.С., Валиева Т.Э., Айдаров А.Е., Багатова Г.Б., Сарменова А.И., Жаксылыкова Д.Б., Аккасова А.С., Естаева А.А., Сатанова А.Р. Показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки в городе Алматы за 2005-2022 гг. // Онкология и радиология Казахстана. – 2023. – №2(68). – С. 9-14 [Izbagambetov N.A., Kajdarova D.R., Bolatbekova R.O., Shinbolatova A.S., Valieva T.E., Ajdarov A.E., Bagatova G.B., Sarmenova A.I., Zhaksylykova D.B., Akkasova A.S., Estaeva A.A., Satanova A.R. Pokazateli zabolavaemosti i smertnosti ot raka shejki matki v gorode Almaty za 2005-2022 gg. // Onkologiya i radiologiya Kazahstana. – 2023. – №2(68). – S. 9-14 (in Russ.)]. <https://www.doi.org/10.52532/2521-6414-2023-2-68-9-14>
13. Баупеисов Д.М. Управление стратегическими преобразованиями в онкологической службе Республики Казахстан. Онкология и радиология Казахстана Т 12 № 2 (36) 2015. [Baipeisov D.M. Upravlenie strategicheskimi preobrazovaniyami v onkologicheskoy sluzhbe Respubliki Kazahstan. Onkologiya i radiologiya Kazahstana]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32575930>
14. Об утверждении Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы. Постановление Правительства РК от 29.03.2012, № 366. Упр. силу постановлением Правительства РК от 30.12.2014, № 1410. [Ob utverzhdenii Programmy razvitiya onkologicheskoy pomoshchi v Respublike Kazahstan na 2012-2016 gody. Postanovlenie Pravitel'stva RK ot 29.03.2012, № 366. Utr. silu postanovleniem Pravitel'stva RK ot 30.12.2014, № 1410]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1200000366>

## АННОТАЦИЯ

**МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ В СВЯЗИ С БОЛЕЗНЯМИ НОВООБРАЗОВАНИЙ В АЛМАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН***Г.П. Касымова<sup>1</sup>, А.Б. Утегенова<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова» Алматы, Республика Казахстан;  
<sup>2</sup>ТОО Казахстанский Медицинский Университет «Высшая Школа Общественного Здравоохранения» Алматы, Республика Казахстан;  
<sup>3</sup>ТОО «Институт Репродуктивной Медицины» Алматы, Республика Казахстан

**Актуальность:** Онконастороженность и повышенное внимание к онкологическим заболеваниям – одна из особенностей современного здравоохранения. Во всем мире отмечается улучшение выявляемости злокачественных новообразований (ЗНО), связанное, прежде всего, с ростом социально-экономического благополучия стран, увеличением продолжительности жизни, проведением профилактических мероприятий, направленных на выявление онкологических заболеваний.

**Цель исследования** – оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями в Алматинской области для улучшения индикаторов смертности и пятилетней выживаемости.

**Методы исследования:** Проведен анализ данных из ежегодных медицинских отчетных форм №7 о больных и болезнях ЗНО по Алматинской области (форма, утвержденная Министерством здравоохранения РК за 2018-2022 годы), ежегодные региональные статистические сборники Бюро Национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан за 2018-2022 годы, сборники «Здоровье населения РК и деятельность организаций здравоохранения» Министерства Здравоохранения Республики Казахстан.

**Результаты:** Высокий уровень заболеваемости ЗНО по Алматинской области и по Республике в основном достигается за счет рака легкого и рака желудка у мужчин и рака молочной железы и шейки матки у женщин.

Отмечается тенденция к снижению показателей заболеваемости ЗНО по Алматинской области и по Республике в целом. Тем не менее целевой индикатор не достигнут.

Смертность от ЗНО по Республике остается практически стабильной, при этом по Алматинской области наблюдается снижение. В структуре смертности первое место занимает рак легкого, второе – рак желудка, третье – рак молочной железы, четвертое – рак пищевода.

**Заключение:** Успехи по снижению показателя смертности обусловлены внедрением скрининговых программ, усовершенствованием диагностики ЗНО на ранних стадиях и эффективностью лечения, однако показатель смертности все еще остается высоким.

Проведенное эпидемиологическое исследование заболеваемости и смертности от ЗНО в Алматинской области свидетельствует о необходимости совершенствования скрининга, внедрения новых форм скрининга для выявления рака желудка и легкого, активизации скрининга, а также усиления профилактической и просветительской работы среди населения.

**Ключевые слова:** здоровье населения, медико-демографическая ситуация, заболеваемость, смертность, злокачественные новообразования (ЗНО), профилактика.

## ABSTRACT

**MEDICAL-DEMOGRAPHIC SITUATION AND THE STATE OF HEALTH OF THE ADULT POPULATION IN CONNECTION WITH DISEASES OF NEOPLASMS IN THE ALMATY REGION OF KAZAKHSTAN***G.P. Kasymova<sup>1</sup>, A.B. Utegenova<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;  
<sup>2</sup>Kazakhstan Medical University «Higher School of Public Health» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;  
<sup>3</sup>«Institute of Reproductive Medicine» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Various aspects of the state of public health in connection with malignant neoplasms, as well as the issues of improving the system of providing cancer care to the population, are the subject of many years of research by the authors. Concerns and increased attention to cancer are features of modern healthcare. Worldwide, there is an increase in the incidence of non-communicable chronic diseases associated primarily with the growth of the socio-economic well-being of countries, an increase in life expectancy, and preventive measures aimed at identifying cancer.

**The study aimed to** assess the incidence of malignant neoplasms in the southern region of the Almaty region to improve mortality indicators and five-year survival rates.

**Methods:** an analysis of data from annual medical reporting forms No. 7 on patients and diseases with malignant neoplasms in the Almaty region (the form approved by the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for 2018-2022), annual regional statistical collections of the Bureau of National Statistics of the Agency for Strategic Planning and Reforms of the Republic of Kazakhstan for 2018-2022, and the collections “Health of the population of the Republic of Kazakhstan and activities of healthcare organizations” of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

**Results:** High cancer incidence in Kazakhstan, including the Almaty region, owes mainly to lung and stomach cancers in men and breast and cervical cancers in women.

The incidence in Kazakhstan and the Almaty region is decreasing, but the target has not been achieved yet.

Cancer mortality remains stable in the country and is decreasing in the Almaty region. The mortality structure is dominated by lung cancer, followed by stomach cancer the 2nd, breast cancer the 3rd, and esophageal cancer the 4th.

**Conclusion:** The reduction in mortality is primarily due to the introduction of screening programs, improved early detection of malignant neoplasms, and increased treatment effectiveness. However, the mortality indicator remains high.

The conducted epidemiological study of cancer incidence and mortality in the Almaty region evidences the need to improve screenings, introduce new forms of screening for stomach and lung cancers, activate screening programs, and enhance preventive and awareness-building outreach among the population.

**Keywords:** public health, medical and demographic situation, morbidity, mortality, malignant neoplasms, prevention.

---

**Зерттеудің ашықтығы:** Авторлар осы мақаланың мазмұнына толық жауап береді.

**Мүдделер қақтығысы:** Авторлар мүдделер қақтығысының жоқтығын мәлімдейді.

**Қаржыландыру:** Авторлар зерттеуді қаржыландырудың жоқтығын айтады.

**Авторлардың үлесі:** мәлімделген ғылыми зерттеудің тұжырымдамасына, интерпретациясына қосқан үлесі –

Қасымова Г.П.; ғылыми дизайн, мәлімделген ғылыми зерттеудің орындалуы, ғылыми мақаланың жасалуы – Утегенова А.Б.

**Авторлар деректері:**

**Қасымова Г.П.** – м.ғ.д., профессор, "денсаулық сақтаудағы менеджмент" кафедрасының профессоры, С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінің дипломнан кейінгі білім беру институтының спорттық медицина кафедрасының меңгерушісі, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел. +7772211018, e-mail: g.kasymovamed@mail.ru, ORCID ID 0000-0001-9425-405X;

**Өтегенова А.Б. (хат жазушы автор)** – Қоғамдық денсаулық сақтау магистрі, "қоғамдық денсаулық сақтаудың жоғары мектебі" Қазақстан медицина университетінің докторанты (PhD), Репродуктивті медицина институтының 1 санатты репродуктолог дәрігері, Алматы қ. Қазақстан Республикасы; конт. +77028362221, e-mail: magnolia\_@mail.ru, ORCID ID 0009-0007-6585-8699

**Хат-хабарларға арналған мекен-жай:** Утегенова А. Б., Алматы облысы, Талғар ауданы, Жүздібастау кенті, М. Мәметова көшесі, 48-үй.

# РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ В КЛИНИКЕ НАУЧНОГО ЦЕНТРА ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ

**А.Б. ТУЛЕБАЕВА<sup>1,2</sup>, Г.Т. ТАШЕНОВА<sup>1,2</sup>, З.Д. ДУШИМОВА<sup>3</sup>, Г.К. АБДИЛОВА<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup>АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан

<sup>3</sup>НАО «Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является методом оказания высокоспециализированной помощи пациентам, с онкологическими и гематологическими заболеваниями, тяжелыми комбинированными первичными иммунодефицитами, а также другими врожденными и наследственными болезнями, протекающими с поражением кроветворной и иммунной систем.

**Цель исследования** – изучить результаты проведенных аллоТГСК и возможное влияние таких факторов, как пол, режим кондиционирования, совместимость донора, статус основного заболевания на момент проведения ТГСК на показатели выживаемости пациентов с онкогематологическими заболеваниями групп высокого риска.

**Методы:** Ретроспективный анализ данных наблюдений за 53 пациентами с онкогематологической патологией после ТГСК в условиях Научного Центра педиатрии и детской хирургии г. Алматы с 2021-2020 гг.

Выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана-Майера, статистическую обработку проводили с помощью программы SPSS Statistics.

**Результаты:** Результаты проведенных аллоТГСК были оценены у 39,6% пациентов с острым лимфобластным лейкозом ( $n=21$ ), у 28,85% пациентов ( $n=15$ ) с острым миелобластным лейкозом, при апластической анемии в 20,75% случаев ( $n=11$ ), в 9,46% ( $n=5$ ) при миелодиспластическом синдроме, из них трое пациентов (60%) с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом.

Общая выживаемость пациентов с острым лимфобластным лейкозом при проведении аллоТГСК от совместимого родственного донора составила 63,6%, при этом показатели выживаемости при проведении ТГСК в наиболее ранние сроки от начала заболевания были значительно выше (83,3%). Так же на эффективность ТГСК влияли лечение до трансплантации, наличие полностью совместимого родственного донора. При апластической анемии значимым фактором являлось время от начала терапии.

**Заключение:** ТГСК является необходимым этапом терапии при онкогематологических заболеваниях групп высокого риска в ранние сроки и при рецидивах заболеваний. Положительный результат ТГСК зависит от ранее проводившейся терапии, т.е. лечение должно быть программным, осуществляться в полном объеме, в соответствии с современными стандартными протоколами и своевременным. В детской практике необходим специализированный подход, в идеале гармонизированный между различными трансплантационными центрами. Вопросы увеличения количества проводимых ТГСК у детей требуют дальнейшего изучения для улучшения выживаемости, продолжительности жизни, снижения риска развития нежелательных осложнений у пациентов детского возраста.

**Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), дети, острый лейкоз, онкогематологические заболевания.

**Введение:** За последние 30 лет в Республике Казахстан лечение пациентов детского возраста с лейкозами и другими онкогематологическими заболеваниями претерпело значительные изменения. Так, с 1993 года в стране были внедрены протоколы международных кооперативных групп, в частности одним из первых был протокол лечения острого лимфобластного лейкоза немецкой кооперативной группы ВФМ. При этом со временем программное лечение онкогематологических заболеваний у детей включало более совершенные и современные протоколы химиотерапии.

Использование стандартизированных протоколов химиотерапии, оптимизация сопроводительной терапии позволили улучшить прогноз лейкемии и других онкогематологических заболеваний в Казахстане и привели к значительному увеличению показателей выживаемости детей. Однако, несмотря на успе-

хи, достигнутые в лечении острых лейкозов, у ряда пациентов отмечалась слабая чувствительность к стандартной химиотерапии, рецидивы заболевания, что требовало нового, более жесткого, интенсивного терапевтического воздействия.

Новым этапом развития детской онкогематологической службы в РК явилось создание отдела для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на базе АО «Научный Центр педиатрии и детской хирургии» (НЦПДХ, Алматы, Казахстан) в 2012 году.

ТГСК является методом оказания высокоспециализированной помощи детям, страдающим различными онкологическими и гематологическими заболеваниями, тяжелыми комбинированными первичными иммунодефицитами, а также другими врожденными и наследственными болезнями, протекающими с поражением кроветворной и иммунной систем. Трансплан-

тация (пересадка) костного мозга, как метод терапии, развивается очень быстро и применяется все шире при лечении у детей. Так, например, только в США за последние десять лет ежегодно проводится более 1000 педиатрических трансплантаций ГСК [1]. ТГСК включает, в том числе проведение предтрансплантационной иммуносупрессивной и миелоаблативной терапии, а также комплекса сопроводительной терапии, которая сделала бы максимально безопасной течение посттрансплантационного периода. При этом сама процедура трансплантации постоянно совершенствуется, чтобы ее можно было использовать при лечении все новых и новых пациентов, в том числе и детского возраста. В настоящей статье нами представлен опыт проведения ТГСК у детей с онкогематологической патологией при НЦПидХ.

**Цель исследования** – изучить результаты проведенных аллотГСК и возможное влияние таких факторов, как пол, режим кондиционирования, совместимость донора, статус основного заболевания на момент проведения ТГСК на показатели выживаемости больных после ТГСК с целью повышения результатов выживаемости и качества жизни пациентов с онкогематологическими заболеваниями групп высокого риска.

**Материалы и методы:** Проведен ретроспективный анализ данных наблюдений за пациентами после ТГСК с 2012 по 2020 годы, осуществленных в НЦПидХ.

Проведен анализ 53 аллотГСК (двум пациентам потребовалось выполнение 2 повторных ТГСК) по данным медицинских карт пациентов, получавших лечение в клинике НЦПидХ. В исследование были включены все пациенты, получившие аллотГСК в НЦПидХ, оценивались такие факторы как пол, возраст, нозологическая форма заболевания, период заболевания, наличие сопутствующей инфекции, длительность терапии до проведения ТГСК, характеристики доноров, сроки приживления трансплантата, осложнения, общая выживаемость. Было проанализировано

возможное влияние на показатели выживаемости больных после ТГСК таких факторов, как пол, режим кондиционирования, совместимость донора, статус основного заболевания на момент проведения ТГСК. В настоящее время активно изучается влияние вышеозначенных факторов при оценке результатов ТГСК у детей в различных центрах, накопление подобных данных может являться основой для разработки единых диагностических и терапевтических подходов [2].

Выживаемость пациентов оценивали по методу Каплана-Майера, статическую обработку проводили с помощью программы SPSS Statistics (IBM SPSS, США).

**Результаты:** АллотГСК проведены 53 детям с различными онкогематологическими заболеваниями, получавшими лечение с 2012 по 2020 гг. в клинике АО «НЦПидХ».

Структура нозологических форм, при которых проводилась аллотГСК, представлена следующим образом: 21 пациент с диагнозом острый лимфобластный лейкоз, что составило 39,6% от общего количества перенесших аллотГСК. Из них в 42,8% аллотГСК была проведена во 2-ю ремиссию (n=9) и в 33,3% (n=7) – в 3-ю ремиссию, что по общемировым данным значительно снижает эффективность проводимого лечения [3].

Дети с острым миелобластным лейкозом составили 28,85% (n= 15), из них 20% пациентов (n=3) были взяты на ТГСК после проведения протокола FLAI в состоянии неполной гематологической ремиссии, в 73,3% (n=11) ТГСК проведена во 2-3 ремиссию.

При апластической анемии аллотГСК проведена в 20,75% (n=11), из них 54,5% имели сверхтяжелую форму (n=6), 45,5% – тяжелую форму (n=5).

В 9,46% (n=5) аллотГСК проведена при миелодиспластическом синдроме, из них трое пациентов (60%) с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом.

В одном случае (1,9%) была аллотГСК проведена пациенту с диагнозом первичный тяжелый комбинированный иммунодефицит (таблица1).

**Таблица 1 – Структура заболеваний, при которых проведена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток**

Диагноз	Кол-во пациентов, n (%)	Нозология/период заболевания, n (%)	
Острый лимфобластный лейкоз	21 (39,6)	1-я ремиссия	5 (23,8)
		2-я ремиссия	9 (42,9)
		3-я ремиссия	7 (33,3)
Острый миелобластный лейкоз	15 (28,85)	1-я ремиссия	1 (6,7)
		≥ 2-я ремиссия	11 (73,3)
		не в ремиссии	3 (20)
Апластическая анемия	11 (20,75)	Тяжелая	6 (54,5)
		Сверхтяжелая	5 (45,5)
Миелодиспластический синдром	9 (9,46)	Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	3 (60)
Первичный иммунодефицит	1 (1,9)	Первичный тяжелый комбинированный иммунодефицит	1 (1,9)

В 56,6% случаев (n=30), пациенты до проведения ТГСК имели сопутствующий диагноз «вирусный гепатит», при этом все являлись носителями цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) (рисунок 1).

При анализе распределения пациентов по возрасту следует отметить, что наибольший процент составляли пациенты старшего детского возраста (46,15%). Так, дети в возрасте с 10 до 15 лет составили 35,8% (n=19), старше 15 лет – 11,3% (n=6). Дети от 3 до 7 лет составили 20,8% (n=11), младше 3 лет – 18,9% (n=10), от 7 до 10

лет – 13,2% (n=7). Медиана возраста составила 4,7 лет. Распределение по полу показало, что мальчиков было 47,2% (n = 25), девочек – 52,8%.

Донорами ГСК в 64,1% случаях (n=34) являлись совместимые сиблинги (MSD – родные братья, сестры 10/10), в 5,7% (n=3) – совместимые неродственные доноры (MUD), в 28,3% (n=15) – частично совместимые родственные доноры (гапло-родители), в 1,9% (n=1) – совместимый семейный 10/10 донор (MFD) (рисунок 2).

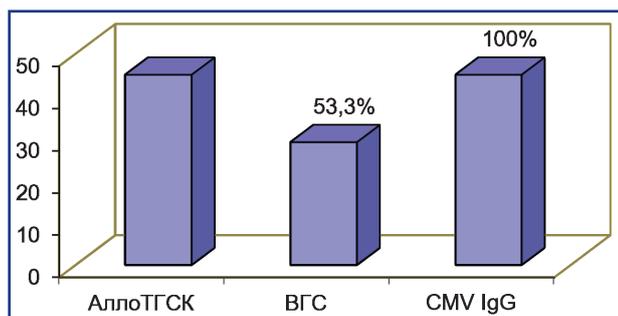


Рисунок 1 – Сопутствующие вирусные инфекции.

Примечания: АллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВГС – вирусный гепатит С; CMV IgG – иммуноглобулин к цитомегаловирусу

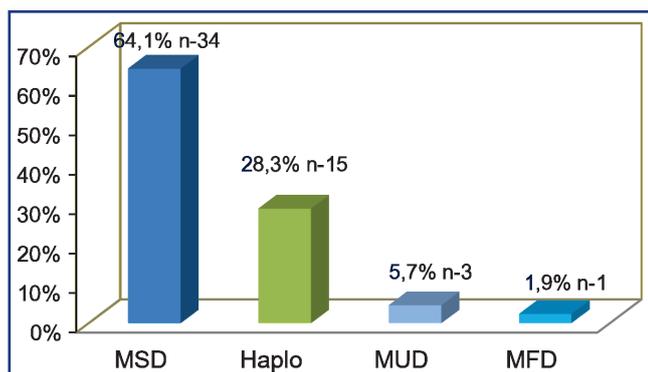


Рисунок 2 – Структура доноров ГСК

Примечания к рис. 3-5: ГМК – гемопоэтические стволовые клетки; MSD – совместимый донор сиблинг; Haplo – частично совместимый донор (родители); MUD – совместимые неродственные доноры; MFD – совместимый семейный 10/10 донор

В 60,4% (n=32) случаев доноры были мужского пола, в 39,6% (n=21) – женского.

Средний возраст MSD доноров составил 10 лет (n=34), MUD – 29 лет (n=3), один донор MFD – 43 года.

При этом, медиана возраста доноров для гапло-ТГСК составила 35 лет (рисунок 3).

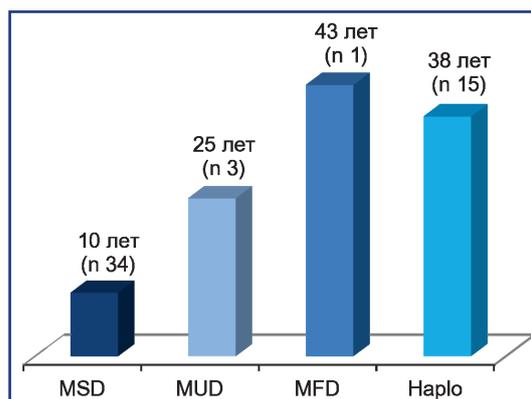


Рисунок 3 – Медиана возраста доноров ГСК при аллоТГСК

При трансплантации от совместимых доноров (MD) в 89,5% (n=34) источником ГСК был костный мозг, в 10,5% (n=4) источником являлись гемопоэтические стволовые клетки периферической крови.

При гаплоидентичной ТГСК в 66,7% (n=10) трансплантировали  $\alpha\beta$ /CD19 деплетированные стволовые клетки периферической крови, а в 33,3% (n=5) источником ГСК был костный мозг (рисунок 4).

Приживление трансплантата оценивали по уровню нейтрофилов (абсолютное количество >500-1000) и числу тромбоцитов (>20x10<sup>9</sup>/л). Приживление ГСК периферической крови происходило в среднем к +15 дню, костного мозга – в среднем к +30 дню после ТГСК. Приживление трансплантата при ТГСК костного мозга от MSD происходило в среднем к +22 дню (14-35 дни). При гаплоТГСК костного мозга приживление трансплантата получено к +38 дню, при гаплоТГСК с  $\alpha\beta$ /CD19 деплецией – к +15 дню (рисунок 5).

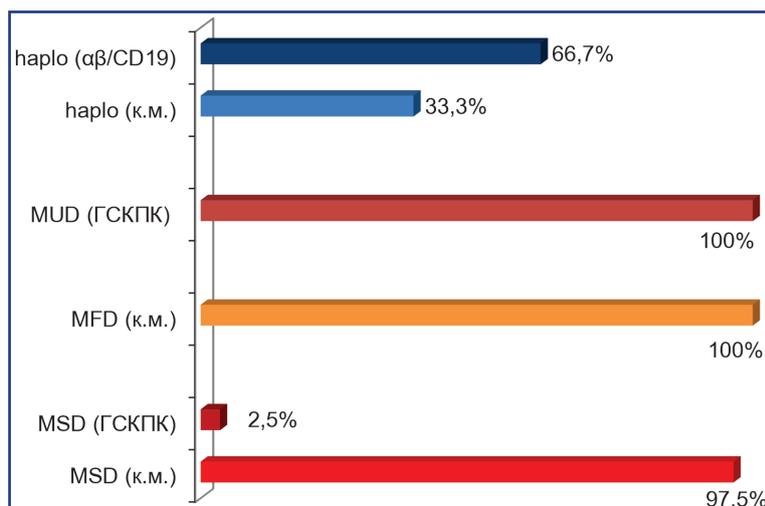


Рисунок 4 – Характеристика источников ГСК при аллоТГСК

На этапе приживления трансплантата активация ЦМВ инфекции констатирована в 37,7% (n=20) случаев, активация вируса Эпштейна-Барра – в 7,5% случаев (n=4) и вируса простого герпеса – в 5,7% случаев (n=3). У всех пациентов (100%) после ТГСК отмечалось в

той или иной степени снижение В- и Т-клеточного звена иммунитета, нарушение соотношений клеточных субпопуляций (рисунок 6).

Летальность в раннем посттрансплантационном периоде от ЦМВ составила 5,7% (n=3).

Острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) является значительным фактором, влияющим на выживаемость и прогноз эффективности лечения. В нашем исследовании РТПХ I-II степени развилась в 9,4% случаев (n=5), хроническая РТПХ – также в 9,4% случаев (n=5). В одном случае наблюдалось сочетание острой РТПХ с синдромом микроангиопатического повреждения при терапии РТПХ с одновременной активацией ЦМВ.

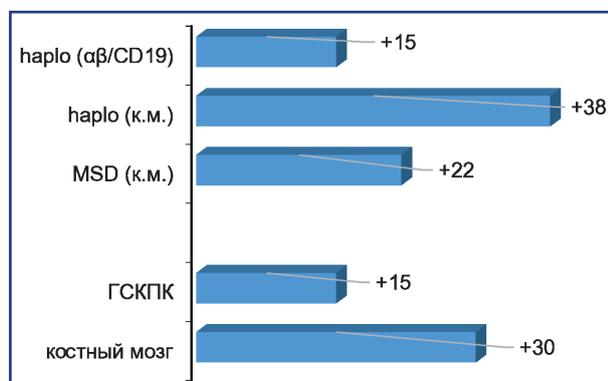


Рисунок 5 – Приживление трансплантата

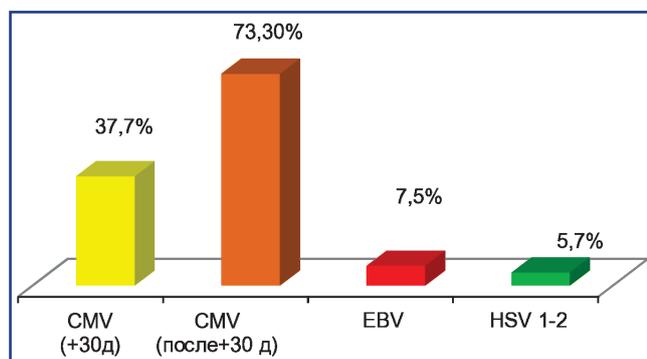


Рисунок 6 – Активация вирусной инфекции после приживления трансплантата

Примечания: CMV – цитомегаловирусная инфекция; EBV – вирус Эпштейна-Барра; HSV – вирус простого герпеса

Рецидивы ОЛ (n=36) после аллотГСК регистрировались в 47,2% случаев (n=17). Одному из пациентов с рецидивом была проведена повторная трансплантация.

Общая выживаемость пациентов после аллотГСК от совместимого донора составила 55,2% (n=21), от родственного совместимого донора – 57,1% (n=20).

Выживаемость пациентов с апластической анемией при тяжелой и сверхтяжелой форме заболевания составила 63,6% (n= 7/11).

Общая выживаемость пациентов с ОЛЛ от совместимого родственного донора соответствовала 63,6% (n=7). При разделении пациентов на группы в зависимости от срока проведения ТГСК от начала заболевания было показано, что в группе детей, которым ТГСК проведена в более ранние сроки заболевания (n=6), выживаемость составила 83,3%, в то время как при проведении ТГСК третьей ремиссии (n=5) выживаемость составила лишь 40%.

**Обсуждение:** ТГСК является неотъемлемой частью лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями, поскольку позволяет значительно улучшить показатели выживаемости пациентов. ТГСК является

необходимым этапом терапии при онкогематологических заболеваниях групп высокого риска в ранние сроки, а также при рецидивах заболеваний. Однако эффективность проводимой ТГСК зависит от множества факторов: вида заболевания, режимов кондиционирования, наличия осложнений в виде РТПХ, инфекционных осложнений и других факторов. Положительный результат ТГСК зависит от ранее проводившейся терапии, т.е. лечение должно быть программным, в полном объеме, по современным стандартным протоколам и своевременным. Ранее авторами публиковались предварительные результаты исследования аллотГСК у 42 пациентов с онкогематологическими заболеваниями [4]. Опубликованные ранее данные показали более высокую летальность после трансплантаций, что возможно связано с проведением аллотГСК по более широкому критерию отбора кандидатов на трансплантацию и послужили основанием необходимости изучения факторов, влияющих на успех и эффективность аллотГСК у детей. Кроме того, не учитывались показатели общей выживаемости. По результатам представленного исследования, при проведении аллотГСК общая выживаемость пациентов с ОЛЛ от совместимого родственного донора составила 63,6%, при этом при проведении ТГСК в наиболее ранние сроки от начала заболевания показатели выживаемости были значительно выше (83,3%), чем у пациентов, которым трансплантация проводилась в третьей ремиссии. ТГСК детям с апластической анемией необходимо проводить в ранние сроки от начала заболевания при минимальной гематологической нагрузке до ТГСК, что гарантирует приживление трансплантата.

**Заключение:** Настоящее исследование явилось ретроспективным изучением факторов риска у детей, оказывающих влияние на эффективность аллотГСК у детей. В дальнейшем, в связи с увеличением количества трансплантаций ГСК требуются углубленные исследования с учетом новых аспектов, ростом пула пациентов, перенесших алло ТГСК и выработкой оценочных шкал риска заболевания. В целом, следует отметить, дети, которым требуется трансплантация ГСК, значительно отличаются от взрослых по целому ряду критериев, что делает невозможность применения известных у взрослых оценочных индексов риска заболеваний у детей [5, 6]. Необходим специализированный подход, в идеале гармонизированный между различными центрами [7]. В перспективе предстоит совершенствование технологии ТГСК у детей с использованием различных режимов кондиционирования, использования иммунотерапии, в том числе в режиме бридж-терапии, расширение объемов трансплантации по показаниям у детей, развитие неродственной ТГСК и гаплоидентичной трансплантации. Отдельного внимания заслуживают вопросы внедрения молекулярно-генетической диагностики онкогематологических заболеваний детей в нашей стране с целью стратификации групп риска, а так же определения минимальной измеримой болезни, в том числе с помощью технологий секвенирования нового поколения [8]. Вопросы внедрения и увеличения количества проводимых ТГСК у детей в Республике Казахстан являются актуальными и требуют дальнейших усилий с целью обеспечения

персонализированного подхода к лечению для улучшения выживаемости, увеличения продолжительности жизни, снижения риска развития нежелательных и грозных осложнений лечения у пациентов детского возраста.

**Список использованных источников:**

1. Phelan R., Chen M., Bupp C., Bolon Y.T., Broglie L., Brunner-Grady J., Burns L.J., Chhabra S., Christianson D., Cusatis R., Devine S.M., D'Souza A., Eapen M., Hamadani M., Hengen M., Lee S.J., Moskop A., Page K.M., Pasquini M., Pérez W.S., Riches M., Rizzo D., Saber W., Spellman S.R., Stefanski H.E., Steinert P., Weisdorf D., Horowitz M., Auletta J.J., Shaw B.E., Arora M. Updated trends in hematopoietic cell transplantation in the United States with an additional focus on adolescent and young adult transplantation activity and outcomes // *Transplant. Cell. Ther.* – 2022. – Vol. 28(7). – P. 409.e1-409.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.04.012>

2. Мачнева Е.Б., Константинова В.В., Скворцова Ю.В., Буря А.Е., Сидорова Н.В., Ольхова Л.В., Мезенцева А.В., Филина О.А., Пристанскова Е.А., Киргизов К.И., Скоробогатова Е.В. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом в Российской детской клинической больнице // *Росс. Журн. Дет. Гематол. Онкол.* – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 20-29 [Machneva E.B., Konstantinova V.V., Skvorcova Yu.V., Burya A.E., Sidorova N.V., Ol'khova L.V., Mezenceva A.V., Filina O.A., Pristanskova E.A., Kirgizov K.I., Skorobogatova E.V. Rezultaty transplantacii gemopoe'ticheskix stvolovyx kletok u pacientov s yuvenil'nyim mielomonocitarnym lejkozom v Rossijskoj detskoj klinicheskoy bol'nice // *Ross. Zhurn. Det. Gematol. Onkol.* – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 20-29 (in Russ.). <http://elibrary.ru/item.asp?id=37422162>

3. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A., Schrauder A., Bader P., Ebell W., Lang P., Sykora K.W., Schrum J., Kremens B., Ehlert K., Albert M.H., Meisel R., Matthes-Martin S., Gungor T., Holter W., Strahm B., Gruhn B., Schulz A., Woessmann W., Poetschger U., Zimmermann M., Klingebiel T. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial

comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 23(11). – P. 1265-1274. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.97>

4. Тулебаева А., Сарсекбаев Е.С., Омарова К.О. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей, леченных в Научном центре педиатрии и детской хирургии // *Онкол. Радиол. Казахстана.* – 2019. – № 51 (54). – С. 83-84 [Tulebaeva A., Sarsekbaev E.S., Omarova K.O. Allogennaya transplantaciya gemopoe'ticheskix stvolovyx kletok u detej, lechennyx v Nauchnom centre pediatrii i detskoj xirurgii // *Onkol. Radiol. Kazaxstana.* – 2019. – № 51 (54). – С. 83-84 (in Russ.). <http://elibrary.ru/item.asp?id=42632016>

5. Qayed M., Ahn K.W., Kitko C.L., Johnson M.H., Shah N.N., Dvorak C., Mellgren K., Friend B.D., Verneris M.R., Leung W., Toporski J., Levine J., Chewning J., Wayne A., Kapoor U., Triplett B., Schultz K.R., Yanik G.A., Eapen M. A validated pediatric disease risk index for allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Blood.* – 2021. – Vol. 137. – P. 983-993. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009342>

6. Broglie L., Ruiz J., Jin Z., Kahn J.M., Bhatia M., George D., Garvin J., Satwani P. Limitations of Applying the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation // *Transplant. Cell. Ther.* – 2021. – Vol. 27 (1). – P. 74.e1-74.e9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.10.003>

7. Fraint E., Abdel-Azim H., Bhatt N.S., Broglie L., Chattha A., Kohorst M., Ktena Y.P., Lee M.A., Long S., Qayed M., Sharma A., Stefanski H., Vatsayan A., Wray L., Hamadani M., Carpenter P.A. Evaluation of Children with Malignancies for Blood and Marrow Transplantation: A Report from the ASTCT Committee on Practice Guidelines // *Transplant. Cell. Ther.* – 2023. – Vol. 29(5). – P. 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.20>

8. Aguirre-Ruiz P., Ariceta B., Viguria M.C., Zudaire M.T., Blasco-Iturri Z., Arnedo P., Aguilera-Diaz A., Jauregui A., Mañá A., Prosper F., Mateos M.C., Fernández-Mercado M., Larráyoiz M.J., Redondo M., Calasanz M.J., Vázquez I., Bandrés E. Assessment of Minimal Residual Disease by Next Generation Sequencing in Peripheral Blood as a Complementary Tool for Personalized Transplant Monitoring in Myeloid Neoplasms // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9(12). – Art. no. 3818. <https://doi.org/10.3390/jcm9123818>

АНДАТПА

**ПЕДИАТРИЯ ЖӘНЕ БАЛАЛАР ХИРУРГИЯСЫ ҒЫЛЫМИ ОРТАЛЫҒЫНЫҢ КЛИНИКАСЫНДА БАЛАЛАРҒА АЛЛОГЕНДІК ГЕМОПОЭТИКАЛЫҚ ДІҢ ЖАСУШАЛАРЫН ТРАНСПЛАНТАЦИЯЛАУ НӘТИЖЕЛЕРІ**

А.Б. Тулебаева<sup>1,2</sup>, Г.Т. Ташенова<sup>1,2</sup>, З.Д. Душимова<sup>3</sup>, Г.К. Абдилова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Өмір сүруді жақсарту үшін аллогендік гемопоэтикалық дің жасушаларын трансплантациялау нәтижелерін және жынысы, кондиция режимі, донорлық үйлесімділік, АГЖТ кезіндегі негізгі аурудың статусы сияқты факторлардың АГЖТ кейін пациенттердің өмір сүру көрсеткіштеріне ықтимал әсерін зерттеу. Жоғары қауіпті онкогематологиялық аурулары бар науқастардың нәтижелері мен өмір сүру сапасы.

Қазақстан Республикасында педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығының базасында 2012 жылды педиатриялық науқастарда гемопоэтикалық дің жасушаларын трансплантациялау қолданыла бастады. Мақалада онкогематологиялық патологиясы бар балаларда балалар мен балаларды күту ғылыми орталығының жағдайында аллогенді АГЖТ жүргізу тәжірибесі берілген.

**Әдістері:** 2012 жылдан 2020 жылға дейін Балалар мен балаларға арналған ғылыми орталықта жүргізілген АГЖТ кейін 53 науқастың бақылау деректеріне ретроспективті талдау.

**Зерттеудің мақсаты** – АГЖТ нәтижелерін және жынысы, кондициялық режимі, донорлық үйлесімділігі, АГЖТ кезіндегі негізгі аурудың жағдайы сияқты факторлардың қауіпті топтағы онкогематологиялық аурулары бар науқастардың өмір сүру көрсеткіштеріне ықтимал әсерін зерттеу. Пациенттің өмір сүруі Каплан-Майер бойынша бағаланды, статикалық өңдеу SPSS Statistic бағдарламасы арқылы жүзеге асырылды.

**Нәтижелері:** Біздің зерттеуімізде науқастардың 39,6% -ында жедел лимфобласттикалық лейкоз (БАРЛЫК n=21), жедел миелобласттикалық лейкозбен (ЖМЛ) 28,85% (n=15) пациенттер диагнозы қойылды, апластикалық анемия үшін аллоHSCT 20,75% жағдайда орындалды (n=11), 9,46% (n=5) миелодиспластикалық синдромға (MDS) АГЖТ жасалды, оның ішінде үш пациентте (60%) көмелетке толмаған миеломоноцитарлық лейкоз (JMM) болды. Зерттеу нәтижелеріне сәйкес, алло- АГЖТ жүргізіген кезде, үйлесімді туыстық донордан ALL бар науқастардың жалпы өмір сүру деңгейі 63,6% құрады, ал аурудың басталуынан бастап ең ерте кезеңде АГЖТ жасағанда, өмір сүру деңгейі айтарлықтай болды. жөсеары (83,3%). АГЖТ тиімділігіне трансплантацияға дейінгі емдеу және толық үйлесімді донордың болуы да әсер етті. Апластикалық анемияда терапияның басталу уақыты маңызды фактор болып табылады.

**Қорытынды:** АГЖТ ерте кезеңдерінде және аурулардың қайталануы жағдайында жоғары тәуекел топтарының онкологиялық және гематологиялық аурулары емдеудің қажетті кезеңі болып табылады. АГЖТ оң нәтиже алдыңғы терапияға байланысты, яғни емдеу бағдарламалық, толық көлемде, заманауи стандартты хаттамаларға сәйкес және уақытылы жүргізілуі керек. Қазақстан Республикасында балаларда жүргізілетін ЖҚТК енгізу және санын арттыру мәселелері өзекті болып табылады және өмір сүру ұзақтығын, күтілетін өмір сүру ұзақтығын жақсартуға, педиатриялық ауруларда қажетсіз және қауіпті асқынулардың даму қаупін азайтуға жекедендірілген тәсілді қамтамасыз ету үшін одан әрі күш салуды талап етеді.

**Түйін сөздер:** гемопоэтикалық дің жасушаларын трансплантациялау, балалар, жедел лейкоз, онкогематологиялық аурулар.

## ABSTRACT

**RESULTS OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION  
IN CHILDREN AT THE CLINIC OF THE SCIENTIFIC CENTER OF PEDIATRICS  
AND PEDIATRIC SURGERY****A.A. Tulebayeva<sup>1,2</sup>, G.T. Tashenova<sup>1,2</sup>, Z.D. Dushimova<sup>3</sup>, G.K. Abdilova<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>"Asfendiyarov Kazakh National Medical University" Non-Profit JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup>"Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery" JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;<sup>3</sup>"Al-Farabi Kazakh National University" Non-Profit JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a method of providing highly specialized care to patients with various oncological and hematological diseases, primary immunodeficiencies, as well as other congenital and hereditary diseases affecting the hematopoietic and immune systems. In Kazakhstan, HSCT has been performed for pediatric patients since 2012 at the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery. The article presents the experience of conducting allogeneic HSCT in children with oncohematological pathology at the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, Kazakhstan.

**The study aimed to** analyze the results of allo-HSCT and the possible influence of factors such as gender, conditioning regimen, donor compatibility, and status of the underlying disease at the time of HSCT on the survival rates of patients after HSCT in order to improve the treatment results and quality of life of patients with high-risk oncohematological diseases.

**Methods:** Retrospective analysis of observational data on 53 patients after HSCT, carried out at the Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery from 2012 to 2020. Patient survival was assessed according to Kaplan-Meier, and static processing was carried out using the SPSS Statistic program.

**Results:** In our study, 39.6% of patients were diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL, n=21), 28.85% of patients (n=15) with acute myeloblastic leukemia (AML), for aplastic anemia alloHSCT was performed in 20.75% of cases (n=11), in 9.46% (n=5) alloHSCT was performed for myelodysplastic syndrome (MDS), of which three patients (60%) had juvenile myelomonocytic leukemia (JMML). According to the results of the study, when performing allo-HSCT, the overall survival rate of patients with ALL after from a compatible related donor was 63.6%, while when performing HSCT in the earliest stages from the onset of the disease, survival rates were significantly higher (83.3%). The effectiveness of HSCT was also influenced by treatment before transplantation and the presence of a fully compatible related donor. In aplastic anemia, the time from the start of therapy is a significant factor.

**Conclusion:** HSCT is an important and necessary stage of therapy for oncological and hematological diseases of high-risk groups in the early stages and in case of relapses of diseases. When HSCT was performed in the earliest period from the onset of the disease, survival rates were significantly higher (83.3%) compared to those with HSCT performed during 3rd remission. Also, it was shown that the success of HSCT depends on previous therapy. HSCT in children with aplastic anemia should be performed early from the onset of the disease with minimal hematological load to HSCT, which guarantees engraftment.

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation, children, acute leukemia, oncohematological diseases.

**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 – Тулебаева А.Б., Душимова З.Д., Ташенова Г.Т., Абдилова Г.К.; научный дизайн – Ташенова Г.Т., Душимова З.Д.; исполнение заявленного научного исследования – Тулебаева А.Б., Абдилова Г.К.; интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Тулебаева А.Б., Душимова З.Д.

**Сведения об авторах:**

**Тулебаева А.Б.** – к.м.н., доцент кафедры детских болезней им. Н.А. Барлыбаевой, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», тел. +77773687216, e-mail: aigul.tulebayeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3311-5926;

**Ташенова Г.Т.** – д.м.н., зав. кафедры детских болезней им. Н.А. Барлыбаевой, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», тел. +77017224051, e-mail: tashenova.g@kaznmu.kz, ORCID ID: 0000-0003-1773-8127;

**Душимова З.Д. (корреспондирующий автор)** – к.м.н., заместитель директора Высшей школы медицины по научно-инновационной деятельности и международному сотрудничеству, и.о. доцента кафедры фундаментальной медицины Факультета медицины и здравоохранения НАО «КазНУ им. аль-Фараби», тел. +77017992330, e-mail: dushimova.zaure@kaznu.edu.kz, ORCID ID: 0000-0003-0791-4246;

**Абдилова Г.К.** – к.м.н., руководитель Республиканского центра детской онкологии и гематологии АО «Научный Центр педиатрии и детской хирургии», тел. +77011432563, e-mail: kaldenovna@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4741-1785.

**Адрес для корреспонденции:** Душимова З.Д., КазНУ им. аль-Фараби, пр. аль-Фараби, 71, Алматы 050040, Республика Казахстан.

# ВОЗМОЖНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.К. АБДРАХМАН<sup>1</sup>, Ж.М. АМАНКУЛОВ<sup>1,2</sup>, Д.Р. КАЙДАРОВА<sup>1,2</sup>, А.А. ИБРАЕВ<sup>1</sup>,  
А.К. САДИБЕКОВА<sup>1</sup>, Ж.С. АБДРАСИЛОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Основные патологии щитовидной железы (ЩЖ) включают гипертиреоз, гипотиреоз, узловой зоб, аутоиммунные заболевания (АИТ) и рак. В Республике Казахстан наблюдается увеличение заболеваемости ЩЖ, требующее более эффективных методов диагностики и лечения.

**Цель исследования** – определение диагностической ценности количественных параметров однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с натрия пертехнетатом (<sup>99m</sup>Tc) при патологиях щитовидной железы.

**Методы:** Материалы для исследования включали данные 112 пациентов. Количественная оценка ОФЭКТ ЩЖ проводилась с использованием гамма-камеры Philips Forte и радионуклидного препарата <sup>99m</sup>Tc. Для статистического анализа результатов использовали программное обеспечение SPSS версии 21.0 и Microsoft Office Excel, а также диаграммы boxplot для визуализации данных.

**Результаты:** В исследование было включено 112 пациентов, в т.ч. 96 (85,7%) женщины и 16 (14,3%) мужчины. Возраст участников находился в диапазоне от 10 до 89 лет, средний возраст составил 50,9 лет. Медиана введенной активности радиофармпрепарата (РФП) <sup>99m</sup>Tc составила 160 МБк.

Анализ показал, что большинство пациентов (37,5%) были старше 55 лет. Что касается распределения узлов ЩЖ, то у 47 (42%) пациентов были выявлены узловые образования, среди которых 25 (53,2%) были «горячими», 20 (42,6%) – «холодными» и 2 (4,3%) – «теплыми».

Классификация заболеваний ЩЖ у пациентов с узловым образованием показала, что 13 (27,7%) страдали диффузным зобом, 19 (40,4%) – узловым зобом, 12 (25,5%) – АИТ и 3 (6,4%) – раком ЩЖ.

Анализ распределения накопления РФП в ЩЖ в зависимости от диагноза показал, что медиана накопления РФП при раке составила 0,6, при АИТ – 1,15, а при диффузном и узловом зобе – примерно 1,5 и 1,7 соответственно.

**Заключение:** Наше исследование подтверждает важность количественных параметров ОФЭКТ для понимания разнообразных проявлений и патологических процессов в ЩЖ. Дальнейшие исследования могут улучшить стратегии диагностики и лечения этого заболевания, глубже изучив связь между этими параметрами и различными формами заболеваний ЩЖ.

**Ключевые слова:** щитовидная железа (ЩЖ), узел, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), радиофармпрепараты (РФП), накопление РФП, количественная оценка.

**Введение:** Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) охватывают различные состояния, которые влияют на функцию, размер и структуру ЩЖ. Основными заболеваниями щитовидной железы являются гипертиреоз, гипотиреоз, узлы щитовидной железы, аутоиммунные заболевания и рак щитовидной железы (РЩЖ). Во всем мире примерно у 200 миллионов людей диагностированы заболевания ЩЖ. Распространенность гипертиреоза от 0,2% до 1,3%, в то время как распространенность гипотиреоза колеблется от 1% до 2%. А доля пальпируемых узлов щитовидной железы составляет от 4% до 7% [1]. Кроме того, по данным Международного агентства по изучению рака, отмечается постоянный рост рака щитовидной железы. К примеру, с 2020 года по 2022 год количество впервые выявленных случаев РЩЖ выросло в 1,4 раза (с 586 202 до 821 214) [2, 3].

В Республике Казахстан также наблюдается рост заболеваемости щитовидной железы. По данным Х.И. Кудабаяевой и соавторов, в 11 областях зарегистрированы очаги эндемического зоба [4]. В структуре онкологической заболеваемости доля РЩЖ составляет 1-3% и находится на 17 месте [5].

С развитием науки и технологий в медицине появляются новые методы диагностики. Ультразвуковое исследование (УЗИ) все еще является основным методом исследования ЩЖ [6]. В 19-67% случаев УЗИ чувствителен к узловым образованиям ЩЖ, однако он имеет ограничения в дифференциации доброкачественных и злокачественных новообразований. Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) является обязательной частью обследования для оценки узловых новообразований [7]. Она отличается высокой чувствительностью и специфичностью, что является её сильной стороной. А в целях визуализации функциональной активности ЩЖ используется сцинтиграфия или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). С помощью этого метода можно оценить функцию ЩЖ, определить количество, расположение и виды очагов. Перед ТАПБ целесообразно рекомендуют выполнить сцинтиграфию или ОФЭКТ, который позволяет отобрать пациентов с нефункционирующими «холодными» узлами.

**Цель исследования** – определение диагностической ценности количественных параметров однофотонной

эмиссионной компьютерной томографии с натрия пертехнетатом ( $^{99m}\text{Tc}$ ) при патологиях щитовидной железы.

**Материалы и методы:** Для данного ретроспективного исследования были собраны данные 112 пациентов, проходивших исследование ЩЖ с 2016 по 2023 годы в отделении радиологии и ядерной медицины Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОР, Алматы, Казахстан). Собранные данные включали в себе результаты ОФЭКТ, УЗИ и ТАПБ, также данные о проведенной терапии и результаты послеоперационного гистологического исследования.

ОФЭКТ исследование проводилось согласно рекомендациям Европейского общества ядерной медицины (EANM) по проведению сцинтиграфии и ОФЭКТ ЩЖ [8]. Пациенты, проходившие исследования ЩЖ, имели при себе направление от врача. При записи на прием пациенты получали подробную информацию об исследовании, включая подготовку к нему. Противопоказания к проведению исследования были беременность и грудное кормление.

ОФЭКТ ЩЖ выполнялась с помощью гамма-камеры Philips Forte, оснащенный коллиматором высокой энергии или коллиматором pinhole, центрированным на фотопике с энергией 140 кэВ. Для исследования использовался радионуклидный препарат  $^{99m}\text{Tc}$ . Доза активности рассчитывалась индивидуально для каждого пациента из расчета 1-1,5 МБк активности / 1 кг массы тела. Для расчета введенной дозы шприц с препаратом измерялся на погружном дозкалибраторе, а также непосредственно гамма-камерой до и после введения. Исследование проводили через 10-15 минут после вве-

дения  $^{99m}\text{Tc}$ , в положении пациента «лежа на спине» с запрокинутой назад головой. Изображение получали в течение 3 минут согласно стандартному протоколу исследования гамма-камеры. В результате сканирования оценивались такие показатели как размер ЩЖ, равномерность поглощения РФП, локальные очаги повышенного или пониженного накопления РФП. Узлы в ЩЖ обозначают что сформировалось очаговое образование. Узловые образования ЩЖ классифицировались в зависимости от степени накопления РФП. Согласно принятым стандартом узловые образования классифицировались как: «холодные» – не накапливающие РФП, «теплые» – с накоплением РФП эквивалентным ткани ЩЖ и «горячие» (автономные) – с накоплением выше окружающих тканей ЩЖ. Результаты исследования интерпретировались двумя врачами ядерной медицины Отделения радиологии и ядерной медицины АО «КазНИИОР» (Алматы, Казахстан).

Статистический анализ результатов проводился с помощью boxplot и были использованы такие показатели как медиана, среднее арифметическое, стандартное отклонение. Все полученные при исследовании данные прошли статистическую обработку. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения SPSS версии 21.0 и Microsoft Office Excel.

**Результаты:** За период с 2016 по 2023 годы в отделении радиологии и ядерной медицины КазНИИОР было проведено 112 ОФЭКТ исследований ЩЖ с  $^{99m}\text{Tc}$ . В процессе исследования были собраны демографические переменные такие как пол, возраст, национальность (таблица 1).

**Таблица 1 – Демографическая характеристика участников исследования**

Категория	Подгруппа	Абсолютный показатель	Процентный показатель
Пол	Мужчины	16	14,3%
	Женщины	96	85,7%
Возраст	0-24	5	4,5%
	25-34	17	15,2%
	35-44	23	20,5%
	45-54	25	22,3%
	55<	42	37,5%
Этническая группа	Казахи	63	56,25%
	Русские	31	27,69%
	Дунгане	2	1,79%
	Украинцы	1	0,89%
	Корейцы	2	1,79%
	Уйгуры	3	2,68%
	Татары	4	3,57%
	Курды	1	0,89%
	Азербайджанцы	1	0,89%
Киргизы	1	0,89%	

Как видно из таблицы 1, основную часть пациентов составили женщины 96 из 112 (85,7%). Возраст пациентов варьировал от 10 до 89 лет. В возрастном диапазоне преобладала группа старше 55 лет 42 (37,5%). Средний возраст всех пациентов составил 50,9 лет, у мужчин – 44,8 лет, а у женщин – 51,4 года. Из этнической группы наибольшее количество пациентов были казахи и составили 56,25%.

Медиана введенной активности РФП во время исследования было  $^{99m}\text{Tc}$  – 160 МБк (60-260 МБк). Распределения накопления РФП в ЩЖ в зависимости от пола было визуализировано с помощью boxplot анализа. В результате, минимальное значение накопления РФП у женщин и у мужчин были одинаковы 0,1, максимальное значение 13,8 и 9,1 соответственно. Медиана у первой группы, то есть у женщин была 1,2, а у

второй группы меньше на 33,3% (0,8). Нижние и верхние квартили у женщин 0,6 и 2,3, а у мужчин 0,4 и 1,6 (рисунок 1).

Во время исследования ЩЖ были выявлены узловые образования. Характеристика выявленных узлов ЩЖ представлена в таблице 2.

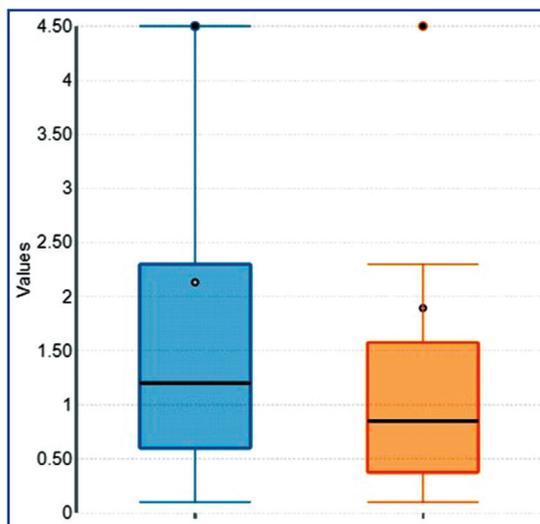


Рисунок 1 – Накопление РФП <sup>99m</sup>Tc в ЩЖ у мужчин и женщин

Таблица 2 – Распределение узлов ЩЖ в зависимости от накопления <sup>99m</sup>Tc

Группа	Категория	Абсолютный показатель	Процентный показатель
Наличие узлов	Есть	47	41,96%
	Нет	65	58,04%
Классификация узлов	Горячий	25	53,2%
	Теплый	2	4,3%
	Холодный	20	42,6%
Расположение узлов	Левая доля	15	31,9%
	Правая доля	25	53,2%
	Перешеек	3	6,4%
	Левая/правая доли	4	8,5%

Из таблицы 2 можно видеть, что узловые образования были выявлены у 47 (42%) пациента, из которых 25 (53,2%) являются «горячими», 2 (4,3%) узла «теплыми» и 20 (42,6%) узлов «холодными». Больше половины узлов располагались в правой доле 25 (53,2%), в левой

доле только 15 (31,9%). Расположение узла в перешейке составило 6,4%, а в обеих долях 8,5%.

Категоризация узлов проводилась путем визуальной качественной оценки степени накопления РФП (рисунок 2).

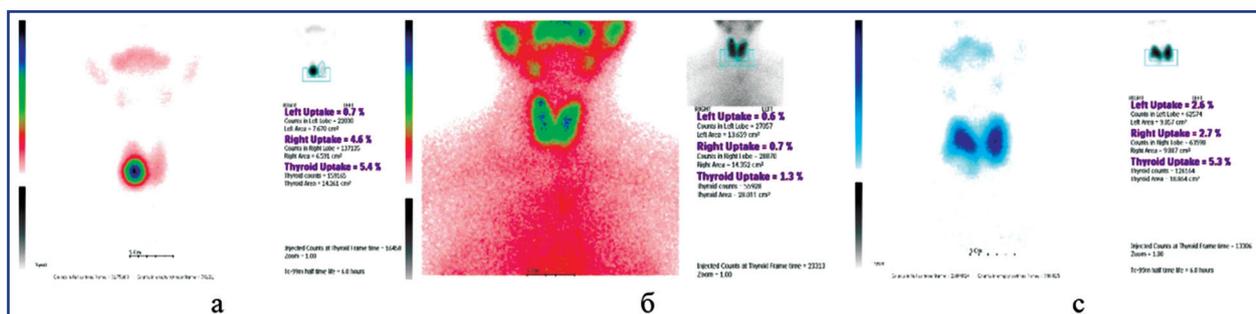


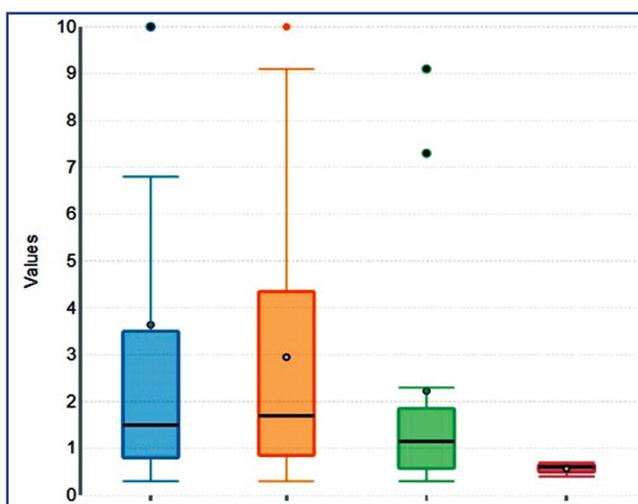
Рисунок 2 – Снимки ЩЖ: а) «горячий» узел, б) «теплый» узел, в) «холодный» узел

Пациенты с узловыми образованиями были классифицированы на 4 группы по заболеванию ЩЖ: диффузный зоб, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и рак ЩЖ (РЩЖ) (таблица 3).

Количество пациентов с раком ЩЖ составило 6,4%, а количество с диффузным зобом и АИТ примерно одинаково, 27,7% и 25,5% соответственно и наибольшая часть пациентов была с узловым зобом 40,4% (таблица 3).

Таблица 3 – Классификация узловых образований ЩЖ

Группа заболеваний	Абсолютный показатель	Процентный показатель
Диффузный зоб	13	27,7%
Узловой зоб	19	40,4%
Аутоиммунный тиреоидит	12	25,5%
Рак щитовидной железы	3	6,4%



Примечание: Ось У – Значения; Диаграммы (слева направо): диффузный зоб, узловой зоб, аутоиммунный тиреоидит, рак щитовидной железы  
Рисунок 3 – Накопление РФП в ЩЖ по диагнозам

Таблица 4 – Сводные данные

Группы	Кол-во	Мин.	Q1	Медиана	Q3	Макс.	Среднее значение	Стандартное отклонение
Диффузный зоб	13	0,3	0,8	1,5	3,5	13,8	3,6385	4,6543
Узловой зоб	19	0,3	0,85	1,7	4,35	10,2	2,9474	2,8899
Аутоиммунный тиреоидит	12	0,3	0,575	1,15	1,85	9,1	2,225	2,8794
Рак щитовидной железы	3	0,4	0,5	0,6	0,65	0,7	0,5667	0,1528

Распределения накопления РФП в ЩЖ в зависимости от заболевания можно увидеть на рисунке 3 и в таблице 4.

Анализ количественных показателей ОФЭКТ показал, что медиана накопления РФП при РЩЖ составила 0,6 (среднее значение – 0,7). Тогда как при АИТ показатель был в 2 раза выше (1,15). А при диффузном и узловом зобе медианы накопления РФП примерно были одинаковы – 1,5 и 1,7 соответственно (рисунок 3).

**Обсуждение:** В рамках нашего исследования мы изучили данные ОФЭКТ ЩЖ за период с 2016 по 2023 годы, выполненные в отделении радиологии и ядерной медицины КазНИИОР. В ходе проведенных 112 исследований ЩЖ было выявлено, что 85,7% (96) участников были женщины, в то время как мужчины составили 14,3% (16). В исследованиях G.В. Morand, N. Bilen, С. Gong и соавт. можно заметить, что в среднем 78% пациентов были женщины [9-11]. Также по данным GCO число женщин с РЩЖ больше чем мужчин, к примеру 2022 году число превышало 2,98 раза [3]. Половой дисбаланс в нашем исследовании, вероятно, отражает высокую частоту заболеваний ЩЖ среди женского населения. Существует несколько причин, на которых может быть основано объяснение различия. Эстрогенная среда и циклический характер гормональных изменений у женщин является сильным стимулятором дисфункций щитовидной железы у женщин. Первостепенное значение имеет то, что заболевания щитовидной железы являются наиболее распространенными эндокринными факторами, влияющими на женщин репродуктивного возраста [12-15].

Анализ возрастного распределения пациентов позволяет увидеть, что исследования щитовидной железы с ОФЭКТ проводились в широком возрастном диапазоне – от 10 до 89 лет. В наших исследованиях наибольшее количество пациентов сосредоточено в возрастных группах 35-44 лет и выше 55 лет. В работе N. Kwong и соавторов

узловые заболевания ЩЖ у пациентов самой старшей группы (>70) увеличилось на 0,7 порядка [16]. По наблюдению GCO 2022 года РЩЖ больше выявился у возрастной группы выше 55 [3]. Это может свидетельствовать о повышенной потребности в данном виде диагностики в более старшем возрасте.

Касательно результатов исследования о распределении накопления РФП в ткани ЩЖ в зависимости от пола, следует обсудить несколько ключевых аспектов. Во-первых, заметно, что минимальные значения накопления РФП у женщин и мужчин одинаковы и составляют 0,1, что свидетельствует о сходстве в начальных уровнях активности щитовидной железы у обоих полов. Во-вторых, различия становятся более заметными при анализе максимальных значений: у женщин наблюдается максимальное значение 13,8, тогда как у мужчин - 9,1 и указывает на разнообразие в патологических процессах или метаболических характеристиках, связанных с активностью щитовидной железы у разных полов. Третье важное наблюдение касается медианы. У женщин медианное значение накопления РФП составляет 1,2, в то время как у мужчин это значение ниже на 33,3%, и составляет 0,8. Это указывает на потенциальные различия в характере распределения активности щитовидной железы между полами.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают потенциальные различия в активности щитовидной железы между мужчинами и женщинами, что может иметь клиническое значение при оценке функции железы и возможных патологических процессов. Дальнейшие исследования могут сосредоточиться на выявлении причин этих различий и их клиническом значении для понимания болезней ЩЖ.

Исследование характеристик узлов ЩЖ предоставляет ценную информацию о разнообразных проявле-

ниях этого заболевания. Отмечается, что у 42% пациентов были обнаружены узловые образования, среди которых большинство были классифицированы как «горячие», что составляет 53,2% от обнаруженных узлов. В ранее проведенных исследованиях удельный вес горячих узлов ЩЖ, выявленных при ОФЭКТ варьировал в пределах 8-72% [17-21]. Многие авторы в своих исследовательских работах, сравнивая результаты предоперационной исследования ОФЭКТ и гистологии, пришли к заключению что «холодные узлы» в большинстве являются злокачественными, в то время как «горячие узлы» доброкачественные [22]. Однако ряд исследований показывает, что это не всегда так, и 11,5% горячих узлов оказываются злокачественными, при этом показатель у холодного узла только 5-8%, в некоторых исследованиях было 25%. Радионуклидная диагностика имеет ограничение в дифференцировании доброкачественных образований от злокачественных.

Анализ распределения узлов по долям ЩЖ показал более высокую частоту локализации в левой доле (53,2%). Однако, согласно работам других авторов, расположение узлов зависимости от полюса является более значительной информацией [23,24].

Классификация заболеваний ЩЖ среди пациентов с узловыми образованиями позволяет нам лучше понять их клинические проявления. Выявлено, что наиболее распространенными заболеваниями ЩЖ в когорте пациентов нашего исследования являлись узловой зоб (40%) и диффузный зоб (27,7%).

При диффузном зобе ЩЖ увеличивается равномерно, при узловом зобе в ЩЖ наблюдаются одно или несколько узловых образований, а одновременное их сочетание отмечается при диффузно-узловом зобе. Интересно отметить, что медиана накопления РФП в двух этих случаях не сильно различается. При этом, у пациентов с АИТ показатель накопления РФП был ниже, чем при диффузном зобе, но в два раза выше, чем при РЦЖ.

УЗИ широко используется в качестве первичного метода обследования при заболеваниях ЩЖ. Однако, возможности УЗИ могут быть ограничены при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных узлов [25,26]. Обычно для дифференциальной диагностики образований ЩЖ ТАПБ является «золотым стандартом» [27,28], а ОФЭКТ используется для диагностики зоба ЩЖ в определенных случаях. Этот метод может помочь определить размер и формы зоба, его активность и распространение. По этой причине важно их комбинированное применение [29]

Для стратификации риска функциональных заболеваний ЩЖ количественная ОФЭКТ/КТ считается полезной. Из анализа количественных данных ОФЭКТ становится очевидным, что при РЦЖ уровень накопления РФП был заметно ниже, чем у остальных групп. Это может быть обусловлено снижением способности ЩЖ концентрировать йод при некоторых видах злокачественных новообразований [30]. Учитывая схожесть технеция и йода по физическим и химическим свойствам, захват технеция также снижается [28].

В случае АИТ этот показатель вырос вдвое, достигнув 1,15. При диффузном и узловом зобе медианные показатели накопления РФП были примерно равны и составили 1,5 и 1,7, соответственно.

В работе Н. Lee и соавторов было показано, что при диффузном зобе количественные параметры ОФЭКТ/КТ были самыми высокими, при эутиреоидном состоянии – ниже, а при тиреоидите данный показатель был самым низким ( $p < 0,0001$ ). Работа продемонстрировала, что количественная оценка ОФЭКТ/КТ является более точной, чем качественная оценка накопления РФП, которая считается основным методом [31]. В работе Н.К. Kim и соавторов процент поглощения РФП также был более значимым при обнаружении эутиреоза и позволял отличить деструктивный тиреоидит от эутиреоидного состояния [32].

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что количественные параметры ОФЭКТ информативны при дифференциации РЦЖ от других патологий ЩЖ, однако метод имеет более низкую диагностическую точность в дифференциальной диагностике между неонкологическими патологиями ЩЖ. Дальнейшие исследования могут углубить понимание взаимосвязи между количественными параметрами ОФЭКТ и различной патологией ЩЖ, что позволит помочь разработать более эффективные стратегии диагностики и лечения заболеваний ЩЖ.

#### Список использованных источников:

- Zhang X., Wang X., Hu H., Qu H., Xu., Li Q. Prevalence and Trends of Thyroid Disease Among Adults, 1999-2018 // *Endocrine Pract.* – 2023. – Vol.29(11). – P. 875-880. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.08.006>.
- Pizzato M., Li M., Vignat J., Laversanne M., Singh D., La Vecchia C., Vaccarella S. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020 // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2022. – Vol.10(4). – P. 264-272. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00035-3).
- Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2024. – Vol.74, № 3. – P. 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Кудобаева Х.И., Базаргалиев Е.Ш., Кошмаганбетова Г.К. О проблеме йододефицитных состояний в Республике Казахстан // *West Kazakhstan Med. J.* – 2013. – №3 (39). – С. 18-23 [Kudobaeva X.I., Bazargaliev E.Sh., Koshmaganbetova G.K. O probleme joddeficitnykh sostoyaniy v Respublike Kazaxstan // *West Kazakhstan Med. J.* – 2013. – №3 (39). – S. 18-23 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/o-probleme-yoddefitsitnyh-sostoyaniy-v-respublike-kazakhstan>
- Кайдарова Д.Р., Кайбаров М.Э. Эпидемиологические аспекты рака щитовидной железы в республике Казахстан // *Онкология и радиология Казахстана.* – 2016. – № 41 (3). – С. 165-169 [Kaidarova D.R., Kaibarov M.E. Epidemiologicheskie aspekty raka shhitovidnoy zhelezy v respublike Kazaxstan // *Onkologiya i radiologiya Kazaxstana.* – 2016. – № 41 (3). – S. 165-169 (in Russ.)]. [http://oncojournal.kz/wp-content/uploads/2016/2016.3.41\\_12.pdf](http://oncojournal.kz/wp-content/uploads/2016/2016.3.41_12.pdf)
- Chen J., You H., Li K. A review of thyroid gland segmentation and thyroid nodule segmentation methods for medical ultrasound images // *Comput Methods Programs Biomed.* – 2020. – P.105329. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2020.105329>
- Качко В.А., Семкина Г.В., Платонова Н.М., Ванушко В.Э., Абросимов А.Ю. Диагностика новообразований щитовидной железы // *Эндокринная хирургия.* – 2018. – №12(3). – С.109-127 [Kachko V.A., Semkina G.V., Platonova N.M., Vanushko V.E., Abrosimov A.Yu. Diagnostika novoobrazovaniy shitovidnoy zhelezy // *E'ndokrin'naya xirurgiya.* – 2018. – №12(3). – S.109-127. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/serg9977>
- Giovanella L., Avram A.M., Iakovou I., Kwak J., Lawson S.A., Lulaj E., Luster M., Piccardo A., Schmidt M., Tulchinsky M., Verburg F.A., Wolin E. EANM practice guideline/SNMMI procedure standard for RAIU and thyroid scintigraphy // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2019. – Vol.46(12). – P.2514-2525. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04472-8>
- Morand G.B., Tessler I., Krasner J., Pusztaszteri M.P., Yamin T., Gecl N.A., Avior G., Payne R.J. Investigation of genetic sex-specific molecular profile in well-differentiated thyroid cancer: Is there a difference between females and males? // *Clin. Otolaryngol.* – 2023. – Vol. 48(5). – P.748-755. <https://doi.org/10.1111/coa.14075>
- Bilen N., Gokalp M.A., Yilmaz L., Aytakin A., Baskonus I. Analysis of intraoperative laboratory measurements and imaging techniques such as Tc-99 m-MIBI SPECT/CT, 18F-fluorocholine PET/CT and ultrasound in patients operated with prediagnosis of parathyroid adenoma // *Ir. J. Med. Sci.* – 2023. – Vol.192(4). – P.1695-1702. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03215-3>

11. Gong C., Zhang Y., Feng F., Hu M., Li K., Pi R., Shu H., Tang R., Wang X., Tan S., Hu F., Hu J. The determination of the optimal threshold on measurement of thyroid volume using quantitative SPECT/CT for Graves' hyperthyroidism // *EJNMMI Phys.* – 2024. – Vol.11(1). – P. 4. <https://doi.org/10.1186/s40658-023-00608-w>
12. Saidi S., Iliani Jaafar SN., Daud A., Musa R., Nik Ahmad NNF. Relationship between levels of thyroid stimulating hormone, age, and gender, with symptoms of depression among patients with thyroid disorders as measured by the Depression anxiety stress scale 21 (DASS-21) // *Enferm. Clin.* – 2018. – Vol. 28 (1). – P. 180-183. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:1705517>
13. Bojar I., Owoc A., Gujski M., Witczak M., Gnatowski M., Walecka I. Functional status of thyroid and cognitive functions after menopause // *Med. Sci. Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 1625-1633. <https://doi.org/10.12659/2FMSM.892880>
14. Korevaar T., Medici M., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 13(10). – P. 610-622. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>
15. Sabuncuoğlu O. High rates of same-sex attraction/gender non-conformity in the offspring of mothers with thyroid dysfunction during pregnancy: proposal of prenatal thyroid model // *Ment. Illn.* – 2015. – Vol. 7(2). – Art. no. 5810. <https://doi.org/10.4081/mi.2015.5810>
16. Kwong N., Medici M., Angell TE., Liu X., Marqusee E., Cibas ES., Krane JF., Barletta JA., Kim M., Larsen PR., Alexander EK. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, Multinodularity, and Thyroid Cancer Risk // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 100(12). – P. 4434-4440. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3100>
17. Chang D.J., Lippman S.S., Semrad A.M., Volpp B., Swislocki A.L.M. Prevalence of Suspicious Ultrasound Features in Hot Thyroid Nodules // *Fed. Pract.* – 2018. – Vol. 35(4). – P. 46-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6375418/pdf/fp-35-5s-s46.pdf>
18. Lee H., Kim J.H., Kang Y.K., Moon J.H., So Y., Lee W.W. Quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography for technetium pertechnetate thyroid uptake measurement // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95(27). – Art. no. 4170. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004170>
19. Baser H., Topaloglu O., Bilginer M.C., Ulusoy S., Kilicarslan A., Ozdemir E., Ersoy R., Cakir B. Are cytologic and histopathologic features of hot thyroid nodules different from cold thyroid nodules? // *Diagn. Cytopathol.* – 2019. – Vol. 47 (9). – P. 898-903. <https://doi.org/10.1002/dc.24251>
20. Sergieva S., Dimcheva M., and Robev B. SPECT-CT in diagnosis of thyroid nodularity and retrosternal goiter // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2014. – 55(1). – P.97-99. [https://jnm.snmjournals.org/content/55/supplement\\_1/1940.short](https://jnm.snmjournals.org/content/55/supplement_1/1940.short)
21. Lau L.W., Ghaznavi S., Frolkis A.D., Stephenson A., Robertson H.L., Rabi D.M., Paschke R. Malignancy risk of hyperfunctioning thyroid nodules compared with non-toxic nodules: systematic review and a meta-analysis // *Thyroid Res.* – 2021. – Vol.14 (1). – P.3. <https://doi.org/10.1186/s13044-021-00094-1>
22. Максимова Н.А., Арзамасцева М.А., Агаркова Е.И., Енгибарян М.А. Возможность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с рентгеновской компьютерной томографией, в диагностике объемных образований шеи // *Казанский медицинский журнал*. – 2018. – №99(2). – С. 330-336 [Maksimova N.A., Arzamasceva M.A., Agarkova E.I., Engibaryan M.A. Vozmozhnosti odnofotonnoj emissionnoj komp'yuternoj tomografii, sovmeshchennoj s rengenovskoj kom'yuternoj tomografiej, v diagnostike ob'emnyh obrazovanij shei // *Kazanskij medicinskij zhurnal*. – 2018. – №99(2). – S. 330-336 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-330>
23. Ramundo V., Lamartina L., Falcone R., Ciotti L., Lomonaco C., Bifoni M., Giacomelli L., Maranghi M., Durante C., Grani G. Is thyroid nodule location associated with malignancy risk? // *Ultrasonography*. – 2019. – Vol.3 8(3). – P. 231-235. <https://doi.org/10.14366/usg.18050>
24. Zhang F., Oluwo O., Castillo F.B., Gangula P., Castillo M., Farag F., Zakaria S., Zahedi T. Thyroid Nodule Location on Ultrasonography as a Predictor of Malignancy // *Endocr. Pract.* – 2019. – Vol. 25(2). – P.131-137. <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0361>
25. Жигимонт А.В., Верховодко А.И., Мосин О.В. Диагностические возможности сцинтиграфии при узловых образованиях щитовидной железы // *Мат-лы Всеросс. Науч. форума студентов с межд. уч. «Студенческая наука-2020»*. – 2020. – Т. 3. – P. 137-138 [Zhigimont A.V., Verhovodko A.I., Mosin O.V. Diagnosticheskie vozmozhnosti scintigrafii pri uzlovyyh obrazovaniyakh shchitovidnoy zhelezy // *Mat-ly Vseross. Nauch. foruma studentov s mezhd. uch. «Studencheskaya nauka-2020»*. – 2020. – Т.3. – S. 137-138 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskie-vozmozhnosti-stsintigrafii-pri-uzlovyyh-obrazovaniyakh-schitovidnoy-zhelezy>
26. Жигимонт А.В., Патюпо Е.О., Гулинская О.В., Верховодко А.И., Мосин О.В. Радионуклидная сцинтиграфия в комплексном исследовании узловой патологии щитовидной железы // *Сб. тез. VII Всеросс. Конф. Мол. Уч. и студентов с межд. уч.: мат-лы конф. – Нижний Новгород, 2021. – С. 643-645 [Zhigimont A.V., Patyupo E.O., Gulinskaya O.V., Verhovodko A.I., Mosin O.V. Radionuklidnaya scintigrafiya v kompleksnom issledovanii uzlovoj patologii shchitovidnoy zhelezy // *Sb. tez. VII Vseross. Konf. Mol. Uch. i studentov s mezhd. uch.: mat-ly konf. – Nizhnij Novgorod, 2021. – S. 643-645 (in Russ.)]. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47162934**
27. Криволапов Д.С., Ромащенко П.Н., Майстренко Н.А., Бойков И.В., Вшивцев Д.О. Возможности динамической двухиндикаторной сцинтиграфии щитовидной железы в дифференциальной диагностике узловых образований // *Инновационные технологии в эндокринологии: сб. тез. IV (XXVII) Нац. конгресса эндокринологов с межд. уч. – Москва, 2021. – С. 300 [Krivolapov D.S., Romashchenko P.N., Majstrenko N.A., Bojkov I.V., Vshivcev D.O. Vozmozhnosti dinamicheskoy dvuhindikatornoj scintigrafii shchitovidnoy zhelezy v differencial'noj diagnostike uzlovyyh obrazovanij // *Innovacionnye tekhnologii v e'ndokrinologii: sb. tez. IV (XXVII) Nac. kongressa e'ndokrinologov s mezhd. uch. – Moskva, 2021. – S. 300 (in Russ.)]. https://elibrary.ru/item.asp?id=47313525&pf=1**
28. Миронов С.П., Сергиенко В.Б. Сцинтиграфия при узловой патологии щитовидной железы // *Вестник рентгенологии и радиологии*. – 2022. – Т. 103(4-6). – С. 108-116 [Mironov S.P., Sergienko V.B. Scintigrafiya pri uzlovoj patologii shchitovidnoy zhelezy // *Vestnik rentgenologii i radiologii*. – 2022. – Т. 103(4-6). – С. 108-116 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2022-103-4-6-108-116>
29. Елишев В.Г., Хуснутдинов Р.Д., Ершова Е.В. Роль радиоизотопной диагностики в выявлении патологии щитовидной железы // *Тюмен. Мед. Журн.* – 2013. – Т. 15(4). – С. 138-147 [Elishev V.G., Husnutdinov R.D., Ershova E.V. Rol' radioizotopnoj diagnostiki v vyyavlenii patologii shchitovidnoy zhelezy // *Tyumen. Med. Zhurn.* – 2013. – Т. 15(4). – S. 138-147 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/ket12240>
30. Якубовский С. В. Заболевания щитовидной и околощитовидных желез: учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2018. – 40 с. [Yakubovskij S. V. Zabolevaniya shchitovidnoy i okoloschitovidnyh zhelez: uchebno-metodicheskoe posobie. – Minsk: BGMU. – 2018. – 40 s. (in Russ.)]. <https://rep.bsmu.by/handle/BSMU/21761>
31. Lee H., Kim J.H., Kang Y.K., Moon J.H., So Y., Lee W.W. Quantitative single-photon emission computed tomography/computed tomography for technetium pertechnetate thyroid uptake measurement // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95(27). – Art. no. e4170. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004170>
32. Kim J.Y., Kim J.H., Moon J.H., Kim K.M., Oh T.J., Lee D.H., So Y., Lee W.W. Utility of Quantitative Parameters from Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography in Patients with Destructive Thyroiditis // *Korean J. Radiol.* – 2018. – Vol. 19(3). – P. 470-480. <https://doi.org/10.3348/kjr.2018.19.3.470>

АНДАТПА

**ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ АУРУЛАРЫН ДИАГНОСТИКАЛАУДА БІР ФОТОНДЫ ЭМИССИЯЛЫҚ КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯНЫҢ САНДЫҚ БАФАЛАУЫҢ МҮМКІНДІКТЕРІ**

**Л.Қ. Абдрахман<sup>1</sup>, Ж.М. Аманкулов<sup>1,2</sup>, Д.Р. Кайдарова<sup>1,2</sup>, А.А. Ибраев<sup>1</sup>, А.Қ. Сәдібекова<sup>1</sup>, Ж.С. Әбдрасилова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;  
<sup>2</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Қалқанша безінің негізгі патологияларына гипертиреоз, гипотиреоз, түйінді зоб, аутоиммунды аурулар және қатерлі ісік жатады. Қазақстан Республикасында диагностика мен емдеудің неғұрлым тиімді әдістерін талап ететін ҚБ ауруымен ауыратын науқастар санының артуы байқалады.

**Зерттеудің мақсаты** – ҚБ-нің патологиясын зерттеу кезінде натрий пертехнетатын (<sup>99m</sup>Tc) қолданып БФЭКТ-ның сандық параметрлерінің диагностикалық мәнін анықтау болып табылады.

**Әдістері:** Зерттеу барысында 112 науқастың деректері қамтылды. ҚБ-дің сцинтиграфиясы Philips Forte гамма камерасы және радионуклидті препарат – <sup>99m</sup>Tc көмегімен жүргізілді. Нәтижелердің статистикалық талдауы кезінде, boxplot диа-

рамасы көмегімен деректер визуализацияланды және SPSS-тің 21.0 нұсқасы мен Microsoft Office Excel бағдарламалық құралы пайдаланылды.

**Нәтижелері:** 112 науқастардың 96 (85,7%) әйелдер, 16 (14,3%) ер адамдар болды. Зерттеу жүргізілген науқастардың жасы 10-нан 89 жас аралығында болды, ал орташа жасы 50,9 құрады. Енгізілген радиофармдәрмектің (РФД) <sup>99m</sup>Tc-дің белсенділігінің медианасы 160 МБк құрады.

Талдау ҚБ-інің БФЭКТ-лық зерттеуінен өткен науқастардың үлкен үлесі 55 жастан асқан (37,5%) жас тобы екенін көрсетті. ҚБ-інің түйіндерінің таралуына келетін болсақ, 47 (42%) науқаста түйінді түзілімдер болды, оның ішінде 25 (53,2%) «ыстық», 20 (42,6%) «суық» және 2 (4,3%) – «жылы» болды.

ҚБ-нің түйінді формациясы бар науқастардың жіктелуінде: 13 (27,7%) диффузды зобпен, 19 (40,4%) – түйінді зобпен, 12 (25,5%) – аутоиммунды тиреоидитпен (АИТ) және 3 (6,4%) – қатерлі ісікпен ауырғанын көрсетті.

Диагнозға байланысты ҚБ-де РФД-тің жинақталуының таралуын талдау кезінде, препараттың жинақталу медианасы қатерлі ісік кезінде 0,6, АИТ-те – 1,15, ал диффузды және түйінді зобта сәйкесінше 1,5 және 1,7-ні құрайтыны анықталды.

**Қорытынды:** Біздің зерттеуіміз ҚБ-дегі әртүрлі білінулер мен патологиялық процестерді түсіну үшін БФЭКТ сандық параметрлерінің маңыздылығын растайды.

**Түйінді сөздер:** қалқанша безі, түйін, бір фотонды эмиссиялық компьютерлік томография (БФЭКТ), радиофармдәрі (РФД), РФД-тің жинақталуының, сандық бағалау.

## ABSTRACT

### THE POSSIBILITIES OF QUANTITATIVE ASSESSMENT OF SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF THYROID DISEASES

L.K. Abdрахман<sup>1</sup>, J.M. Аманкулов<sup>1,2</sup>, D.R. Кайдарова<sup>1,2</sup>, A.A. Ибраев<sup>1</sup>, A.K. Садибекова<sup>1</sup>, Zh.S. Абдраилова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** The main pathologies of the thyroid gland (TG) include hyperthyroidism, hypothyroidism, nodular goiter, autoimmune diseases (AIT), and cancer. An increase in morbidity from TG pathologies in the Republic of Kazakhstan requires more efficient diagnostic and treatment methods.

**The study aimed to determine the diagnostic value of SPECT with sodium pertechnetate (<sup>99m</sup>Tc) quantitative parameters in TG pathologies.**

**Methods:** The study involved 112 patients. SPECT assessment of the TG was carried out using a Philips Forte gamma camera and a radionuclide drug - <sup>99m</sup>Tc. A boxplot diagram was used for statistical analysis of the results, with which the data was visualized, as well as SPSS software version 21.0 and Microsoft Office Excel.

**Results:** Of the 112 patients, 96 (85.7%) were women, and 16 (14.3%) were men. The participants were aged from 10 to 89 years, with a mean age of 50.9 years. The median administered activity of the <sup>99m</sup>Tc was 160 MBq. The analysis showed that the largest proportion of patients with SPECT studies of the TG were in the age group over 55 years (37.5%). Regarding the distribution of thyroid nodules, 47 (42%) patients had nodular formations, including 25 (53.2%) "hot," 20 (42.6%) "cold," and 2 (4.3%) "warm." Classification of thyroid diseases in patients with nodular formation showed that 13 (27.7%) suffered from diffuse goiter, 19 (40.4%) had nodular goiter, 12 (25.5%) had AIT, and 3 (6.4%) patients had cancer. Analysis of the distribution of radiopharmaceutical accumulation in the TG depending on the diagnosis showed that the median accumulation of radiopharmaceuticals in cancer was 0.6, in AIT - 1.15, and in diffuse and nodular goiter - approximately 1.5 and 1.7, respectively.

**Conclusion:** Our study confirms the importance of quantitative SPECT parameters for understanding the various manifestations and pathological processes in the TG. Future research may improve diagnostic and treatment strategies for this disease by further exploring the relationship between these parameters and various forms of thyroid cancer.

**Keywords:** Thyroid gland, node, single-photon emission computed tomography (SPECT), radiopharmaceuticals, radiopharmaceutical accumulation, quantitative assessment.

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках НТП BR24992933 "Разработка и внедрение диагностических моделей, технологий лечения и реабилитации для больных с онкологическими заболеваниями" (ПЦФ МОН РК).

**Вклад авторов:** вклад концепцию – Кайдарова Д.Р., Аманкулов Ж.М.; научный дизайн – Кайдарова Д.Р., Аманкулов Ж.М.; исполнение заявленного научного исследования – Абдрахман Л.К., Ибраев А.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Абдрахман Л.К., Садибекова А.К., Абдраилова Ж.С.; создание научной статьи – Абдрахман Л.К., Ибраев А.А., Аманкулов Ж.М.

**Сведения об авторах:**

**Абдрахман Л.К. (корреспондирующий автор)** – м.е.н., медицинский физик, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан; тел. +77789358317, e-mail: lyazzat.abdrahmanova.98@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-6275-6688;

**Аманкулов Ж.М.** – PhD, заведующий Отделением радиологии и ядерной медицины, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», преподаватель кафедры «Визуальная диагностика» НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан; тел. +77013514213, e-mail: zhandos.amankulov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7389-3119;

**Кайдарова Д.Р.** – д.м.н., профессор, академик НАН РК, Председатель Правления АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», заведующая кафедрой онкологии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан; тел.: +77017116593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0969-5983;

**Ибраев А.А.** – врач Отделения радиологии и ядерной медицины, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан; тел. +77072205979, e-mail: Arman86m@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6255-6277;

**Садибекова А.К.** – старший научник сотрудник, врач Отделения радиологии и ядерной медицины, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан; тел. +77475564392, e-mail: araika.sk92@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5453-5831;

**Абдраилова Ж.С.** – научный сотрудник, врач Отделения радиологии и ядерной медицины, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан; тел. +77073672699, e-mail: abdrasil.zhanar@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-7484-1396

**Адрес для корреспонденции:** Абдрахман Л.К., АО «КазНИИОиР», пр-т Абая 91, Алматы 050000, Республика Казахстан.

# ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ БУЖИРОВАНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ СТРИКТУР ПИЩЕВОДА С ПОМОЩЬЮ BOUGIE CAP

**К.У. БАТЫРБЕКОВ<sup>1</sup>, А.А. ГАЛИАКБАРОВА<sup>1</sup>, А.Т. УАЛИХАНОВ<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Стриктура пищевода представляет собой сужение просвета пищеводной трубки, вызванное разрастанием соединительной ткани в ее стенке. Рубцовые изменения пищевода занимают второе место среди заболеваний данного органа после эзофагита и формируются у 70-80% пациентов с пост-ожоговыми стриктурами.

**Цель исследования** – проанализировать результаты эндоскопического лечения доброкачественных стенозов пищевода с использованием дистальных колпачков Bougie Cap и оценить эффективность этого нового девайса в краткосрочном периоде использования в лечебных целях.

**Методы:** Проведен ретроспективный анализ данных опыта первого применения дистальных колпачков Bougie Cap в эндоскопическом лечении доброкачественных стриктур пищевода в Казахстане. С 2022 по 2023 год в эндоскопическом отделении Национального научного онкологического центра (Астана, Казахстан) проведен 81 сеанс бужирования дистальными колпачками 55 пациентам со стенозом пищевода.

**Результаты:** Основной причиной стеноза пищевода послужили химические ожоги (60% пациентов), стеноз после лучевой терапии (25,4%) и стриктуры пищеводного анастомоза (14,6%). У 37 пациентов (67,2%) стенозы были короткими – до 3,0 см, у 15 пациентов (27,2%) установлены протяженные стенозы, у 2 (3,6%) – субтотальный стеноз длиной до 15 см, и у одного пациента (1,8%) стеноз составлял 17 см. Хорошие результаты бужирования зафиксированы у всех пациентов с короткими стенозами, удовлетворительные – у пациентов со стенозами до 9 см, неудовлетворительные – у пациентов с субтотальными и тотальными стенозами. Количество сеансов – от 3 до 11. Трех пациентам с тотальным и субтотальным стенозом было отказано в нашем отделении из-за наличия извитого хода стеноза с высоким риском перфорации, и была установлена перкутанная гастростома.

**Заключение:** Эндоскопическое бужирование дистальными колпачками Bougie Cap является безопасным методом бужирования доброкачественных стриктур пищевода, поскольку колпачок прозрачный, а бужирование проводится под визуальным наблюдением эндоскописта. За трехлетний период использования дистальных колпачков для расширения стеноза пищевода в нашем отделении не было зарегистрировано ни одного случая перфорации, поэтому мы рекомендуем этот метод как самый безопасный и предсказуемый метод бужирования как в амбулаторной практике, так и в стационарах республики.

**Ключевые слова:** стеноз, стриктура, бужирование, дилатация пищевода.

**Введение:** Стриктура пищевода представляет собой сужение просвета пищеводной трубки, вызванное разрастанием соединительной ткани в ее стенке. Это состояние может развиваться на фоне эзофагита, пептических язв, химических ожогов пищевода и ятрогенных причин. Оно сопровождается такими симптомами, как дисфагия (затрудненное глотание), отрыжка, боли в горле и за грудиной, а также похудение. Для диагностики стриктур применяются эзофагоскопия и рентгенография пищевода. Варианты лечения включают баллонную дилатацию стриктуры, бужирование, эзофагопластику и другие методы [1,2]. Рубцовые изменения пищевода занимают второе место среди заболеваний данного органа после эзофагита и формируются у 70-80% пациентов с пост-ожоговыми стриктурами. Распространенность таких патологий постепенно увеличивается, особенно среди детей и лиц молодого возраста. Разработка эффективных методов лечения рубцовых стриктур пищевода, которые предотвратят нарушение нормальной пищеварительной функции, остается актуальной проблемой в современной абдоминальной хирургии. Доброкачественные рубцовые стриктуры могут возникать после воспалительных заболеваний пищевода, повреждения стенки органа агрессивными агентами или вследствие хирургических вмешательств на пищеводе, например, после наложения анастомоза [3,4].

Эндоскопическая классификация сужений пищевода по Галлингеру:

I степень – на участке сужения диаметр пищевода составляет от 9 до 11 мм;

II степень – отмечается сужение просвета пищевода до 6-8 мм;

III степень – диаметр пищевода на участке стеноза равен 3-5 мм;

IV степень – просвет пищевода сужен до 1-2 мм или полностью облитерирован [5].

Также во время первичной консультации пациента выясняли анамнез заболевания, наличие причинного фактора возникновения стеноза, длительность стеноза, степень дисфагии. Наиболее распространенным проявлением заболевания является нарушение прохождения пищи в пищевод (дисфагия). Существует четыре степени дисфагии:

I степень – нарушение прохождения твердой пищи по пищеводу;

II степень – затруднение при приеме полужидкой пищи.

III степень – затруднение при приеме жидкостей;

IV степень – полная непроходимость пищевода.

Дистальный колпачок, используемый при бужировании, позволяет визуально оценить дилатацию пищеводного отверстия. Эндоскопист может наблюдать

за изменением натяжения тканей через прозрачную стенку колпачка и избегать нежелательных растяжений. Кроме этого, уменьшается время процедуры за счёт использования меньшего количества инструментов [6, 7]. Изготавливаются колпачки разных разме-

ров: 10, 12, 14, 16 мм как для стандартного эндоскопа, так и для ультратонких эндоскопов (рисунок 1). На дистальной части колпачка имеются три отверстия, два из них предназначены для отсасывания воздуха и воды, и одно центральное – для ввода направляющих струн.

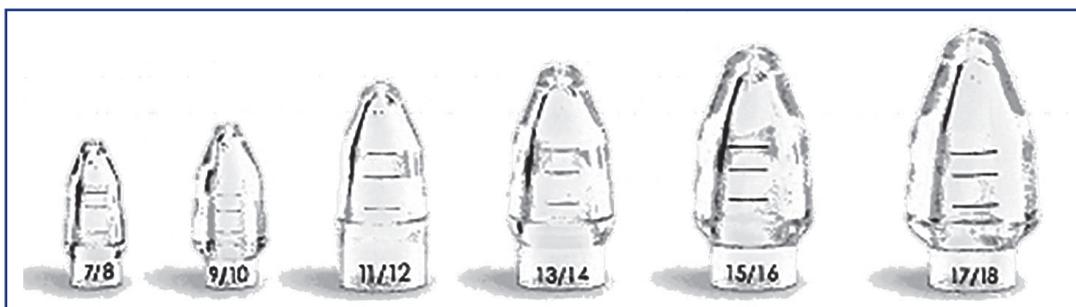


Рисунок 1 – Виды и размеры дистальных колпачков на эндоскоп для проведения бужирования

Не было необходимости в седации пациента во время бужирования, это объясняется тем, что время процедуры сопоставимо с обычной плановой гастроскопией и сопровождается легким дискомфортом без выраженных болевых ощущений. Успешное бужирование с помощью дистального колпачка можно визуаль-

но подтвердить во время процедуры через прозрачный дистальный колпачок, поэтому документального (рентгенографического) подтверждения не требуется. Для контроля достаточно попросить пациента выпить стакан воды, и пациенты и врачи признают клиническую эффективность процедуры бужирования по ощущению свободного прохождения воды из пищевода в полость желудка (рисунок 2).

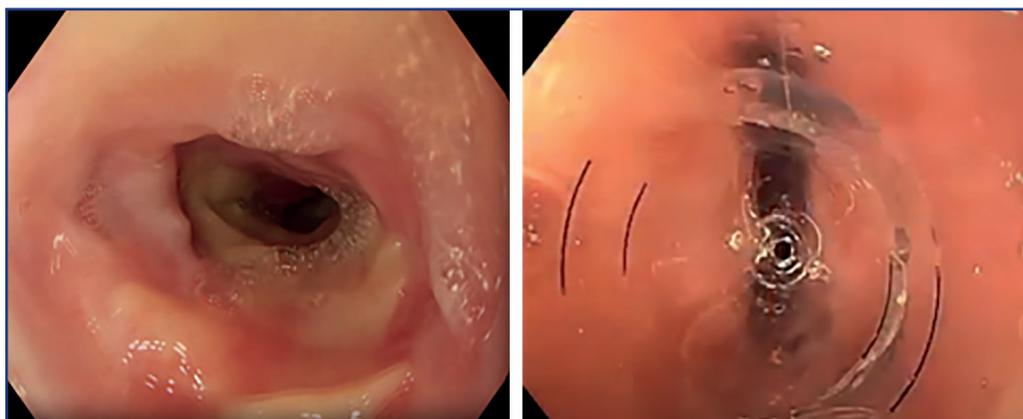


Рисунок 2 – Эндоскопическая картина при бужировании дистальным колпачком. Визуальный контроль при бужировании проводится через прозрачный полимерный колпачок

Со времени открытия эндоскопического отделения Национального научного онкологического центра (Астана, Казахстан) в 2019 году мы занимаемся на постоянной основе дилатацией пищевода как злокачественной, так и доброкачественной природы. Пациенты с доброкачественной стриктурой пищевода, конечно, преобладают и составляют львиное число пациентов со стенозами. С 2022 года в дилатации пищевода мы преимущественно используем дистальные колпачки Bougie Cap и отказались от использования полимерных бужей по струне-проводнику.

**Цель исследования** – проанализировать результаты эндоскопического лечения доброкачественных стенозов пищевода с использованием дистальных колпачков Bougie Cap и оценить эффективность этого нового девайса в краткосрочном периоде использования в лечебных целях.

**Материалы и методы:** С 2019 года по 2022 год в эндоскопическом отделении ННОЦ при доброкачествен-

ных стриктурах пищевода использовались полимерные бужи для бужирования по струне-проводнику. После покупки нового девайса дистальных колпачков Bougie Cap для бужирования перестали использовать полимерные бужи, так как бужирование полимерными бужами по струне-проводнику не позволяло проводить прямой визуальный эндоскопический контроль во время процесса бужирования стриктуры, что несло большие риски перфорации пищевода или создания ложного хода в стенке пищевода. За время использования полимерных бужей по струне-проводнику в отделении ННОЦ были зафиксированы два случая непреднамеренной перфорации пищевода, что в последующем было купировано экстренной хирургической операцией. В дальнейшем мы отказались от использования полимерных бужей и с 2022 по 2023 годы в эндоскопическом отделении ННОЦ 55 пациентам со стенозом пищевода проведен 81 сеанс бужирования только дистальными колпачками. Стойкий клинический эффект от бужирова-

ния дистальными колпачками достигался в среднем на 7-8 сеанс и далее не требовалось бужирования, также в последующем при динамическом контроле через 1-2-3 месяца после последнего сеанса бужирования просвет пищевода сохранял ширину 10-14 мм, что не вызывало у пациентов дисфагию. В представленном обзоре проведен ретроспективный анализ данных первого и успешного опыта в Казахстане по эндоскопическому лечению доброкачественных стриктур пищевода с использованием нового девайса. За период использования дис-

тальных колпачков в нашем отделении не зафиксировано ни одного случая перфорации пищевода, что говорит о безопасности этого девайса по сравнению с бужированием полимерными бужами.

Согласно таблице 1, мужчины составили 70,9% от общего числа пациентов, женщины всего 29,1%. По возрастной характеристике первая группа пациентов от 18-44 лет составила 43,6%, вторая группа от 45-59 лет – 41,9%, оставшиеся возрастные группы составили в общем 14,5%.

**Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту**

Пол пациентов	Возраст пациентов, абс. (%)				
	18-44	45-59	60-74	75-90	90+
Мужчины	15 (27,3)	19 (34,6)	3 (5,4)	2 (3,6)	0
Женщины	9 (16,3)	4 (7,3)	2 (3,6)	1 (1,8)	0

**Результаты:** Предварительно перед бужированием всем пациентам проводилось рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием для определения зоны сужения, выраженности стеноза, протяженности стеноза, формы стенозированного просвета пищевода, а также степень стеноза по Галлингеру (1999 г.) [5].

Чаще всего пациенты обращались уже с 3-й или 4-й степенью стеноза пищевода и с 3-й степенью дисфагии. Пациентам с короткими стенозами сеансы бужирования проводились в амбулаторных условиях, в

основном без седации, так как бужирование по времени и выраженности дискомфорта соответствует рутинной процедуре гастроскопии. Пациентам с протяженными, субтотальными и тотальными стенозами из-за большого риска перфорации пищевода первые сеансы бужирования проводились в условиях стационара и под общей седацией. Далее при успешности первых сеансов бужирования и отсутствии перфорации повторные сеансы проводились амбулаторно, седация проводилась только при желании пациента.

**Таблица 2 – Характеристика стеноза у пациентов**

Причина стеноза	Протяженность стеноза			
	Короткий (<3,0 см)	Протяженный (4-9 см)	Субтотальный (10-15 см)	Тотальный (>16 см)
После химического ожога	18	12	2	1
Постлучевой стеноз	11	3		
Стриктуры анастомоза	8			

Согласно таблице 2, анализ результатов бужирования показал, что основной причиной стеноза пищевода были химические ожоги – у 33 пациентов (60% от общего числа пациентов), стеноз после лучевой терапии – у 14 пациентов (25,4%) и стриктуры пищеводного анастомоза – у 8 пациентов (14,6%). Стенозы были в основном короткими, протяженностью до 3,0 см – у 37 пациентов (67,2%). Протяженные стенозы были установлены у 15 пациентов (27,2%), субтотальный стеноз длиной до 15 см – у 2 пациентов (3,6%), и только у одного пациента длина стеноза составила 17 см (1,8%).

У всех пациентов с короткими стенозами были зафиксированы хорошие результаты бужирования, у пациентов с протяженными стенозами до 9 см – удовлетворительные, у пациентов с субтотальными и тотальными стенозами – неудовлетворительные. Количество сеансов варьировалось от 3 до 11 раз. Трем пациентам с тотальным и субтотальным стенозом из-за наличия извитого хода стеноза, который сопровождается высоким риском перфорации, было отказано в бужировании, и была установлена перкутанная гастростома.

**Обсуждение:** Колпачок Bougie Cap – это относительно новое устройство, специально разработанное для бужирования стенозов пищевода и желудка. Первая публикация в международной литературе об использовании этого устройства датируется 2018 годом, а первое видео об использовании этого дистального колпачка

для бужирования датируется 2017 годом. Небольшое количество публикаций по опыту использования этого девайса связано, вероятно, с тем, что колпачки для бужирования предназначены для одноразового применения и стоят довольно дорого, что делает процедуру бужирования более затратной по сравнению с использованием многоразовых полимерных бужей. В зарубежной литературе описывается опыт применения колпачков для бужирования постлучевой стриктуры, эозинофильного эзофагита и рубцовой стриктуры пищевода, при этом ни в одном случае не описывается опыт применения бужирования с помощью этого устройства при злокачественной стриктуре [8, 9]. Что касается Казахстана, то отделение эндоскопии ННОЦ одним из первых в стране начало использовать это устройство в 2022 году, и за этот короткий период времени оно уже применялось при доброкачественной стриктуре пищевода, а также при злокачественном стенозе пищевода [10]. За такое короткое время уже накоплен опыт использования этого колпачка для бужирования. Безопасность этого девайса достигается за счет возможности визуального контроля через его прозрачную стенку непосредственно во время процесса бужирования, врач-эндоскопист визуально отслеживает прямое наведение конусовидной части колпачка на устье стриктуры и контролирует растяжение рубцовых тканей, а главное, при этом бужирование не проводится вслепую и нет риска создания ложно-

го хода. Наш опыт использования дистального колпачка для бужирования позволяет говорить об его клинической эффективности для лечения стриктур пищевода.

**Заключение:** Эндоскопическое бужирование дистальными колпачками Bougie Cap является безопасным методом бужирования доброкачественных стриктур пищевода, поскольку колпачок прозрачный, а бужирование проводится под визуальным наблюдением эндоскописта. За трехлетний период использования дистальных колпачков для расширения стеноза пищевода в нашем отделении не было зарегистрировано ни одного случая перфорации, поэтому мы рекомендуем этот метод как самый безопасный и предсказуемый метод бужирования как в амбулаторной практике, так и в стационарах республики.

#### Список использованных источников:

1. Walter B., Schmidbauer S., Rahman I., Albers D., Schumacher B., Meining A. The Bougie Cap – a new method for endoscopic treatment of complex benign esophageal stenosis: results from a multicenter study // *Endoscopy*. – 2019. – Vol. 51(9). – P. 866-870. <https://doi.org/10.1055/a-0959-1535>
2. Yano T., Sunakawa H., Nakajo K., Kadota T., Yoda Y. Endoscopic management of patients with esophageal stricture in the oncology practice: a narrative review // *Ann. Esophagus*. – 2021. – Vol. 4. – P. 30. <https://doi.org/10.21037/aoe-20-91>
3. Schoepfer A.M., Henchoz S., Biedermann L., Schreiner P., Greuter T., Reinhard A., Senn J., Franke A., Burri E., Juillerat P., Simon H.U., Straumann A., Safroneeva E., Godat S. Technical feasibility, clinical effectiveness, and safety of esophageal stricture dilation using a novel endoscopic attachment cap in adults with eosinophilic esophagitis // *Gastrointest. Endosc.* – 2021. – Vol. 94(5). – P. 912-919.e2. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2021.05.017>

4. Everett S.M. Endoscopic management of refractory benign oesophageal strictures // *Ther. Adv. Gastrointest. Endosc.* – 2019. – Art. no. 12. <https://doi.org/10.1177/2631774519862134>

5. Клинические рекомендации. Химический ожог пищевода / Российское общество хирургов, Национальное общество торакальных хирургов, Ассоциация клинических токсикологов; утв. 01.10.2021, протокол НПС МЗ РФ №21/2-3 [Клинические рекомендации. Химический ожог пищевода / Российское общество хирургов, Национальное общество торакальных хирургов, Ассоциация клинических токсикологов; утв. 01.10.2021, протокол НПС МЗ РФ №21/2-3 (in Russ.)]. [https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/khimicheskiy-ozhog-pishchevoda-klinicheskie-rekomendatsii-2021-2023/?sphrase\\_id=3907917](https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/khimicheskiy-ozhog-pishchevoda-klinicheskie-rekomendatsii-2021-2023/?sphrase_id=3907917)

6. van Halsema E.E., Noordzij I.C., van Berge Henegouwen M.I., Fockens P., Bergman J.J., van Hooft J.E. Endoscopic dilation of benign esophageal anastomotic strictures over 16 mm has a longer lasting effect // *Surg. Endosc.* – 2017. – Vol. 31. – P. 1871-1881. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5187-0>

7. Everett S.M. Endoscopic management of refractory benign oesophageal strictures // *Ther. Adv. Gastrointest. Endosc.* – 2019. – Art. no. 12. <https://doi.org/10.1177/2631774519862134>

8. Ramrakhiani H., Triadafilopoulos G, FACG. 1836 The Bougie Cap: A Novel Device for Treatment of Esophageal Strictures // *Am. J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 114(). – P. S1030. <https://doi.org/10.14309/01.ajg.0000596876.13269.b9>

9. Lafeuille P., Yzet C., Bonniaud P., Rostain F., Ponchon T., Rivory J., Pioche M. Use of a bougie-shaped cap for dilation with direct visual control for an esophageal stricture induced by radiation therapy // *Endoscopy*. – 2023. – Vol. 55(S 01). – P. E18-E19. <https://doi.org/10.1055/a-1929-9317>

10. Батырбеков К.У., Галиакбарова А.А., Уалиханов А.Т. Эндоскопическое бужирование, как паллиативное лечение при неоперабельном раке пищевода: серия клинических случаев // *Онкология и Радиология Казахстана* – 2024. – №2 (72). – С. 39-44 [Batyrbekov K.U., Galiakbarova A.A., Ualikhanov A.T. Endoskopicheskoe buzhirovanie, kak palliativnoe lechenie pri neoperabel'nom rake pishhevoda: seriya klinicheskikh sluchaev // *Onkologiya i Radiologiya Kazaxstanayu* – 2024. – №2 (72). – S. 39-44 (in Russ.)]. <https://doi:10.52532/2521-6414-2024-2-72-39-44>

#### АНДАТПА

### BOUGIE CAP КӨМЕГІМЕН ӨҢЕШТІҢ ҚАТЕРСІЗ СТРИКТУРАЛАРЫН ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ СҮМБІЛЕУ

Қ. Батырбеков<sup>1</sup>, А. Галиакбарова<sup>1</sup>, А. Уәлиханов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Ұлттық онкологиялық зерттеу орталығы» ЖШС, Астана, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Өңештің стриктурасы – өңеш түтігінің қабырғасындағы дәнекер тіннің көбеюінен болатын саңылаудың тарылуы. Өңештегі цикатриялық өзгерістер осы органның аурулары арасында эзофагиттен кейін екінші орынды алады және күйіктен кейінгі стриктурасы бар науқастардың 70-80% құрайды.

**Зерттеудің мақсаты** – дистальды Bougie Caps көмегімен өңештің қатерсіз стеноздарын эндоскопиялық емдеу нәтижелерін талдау және осы жаңа құрылғыны емдік мақсатта пайдаланудың қысқа мерзіміндегі тиімділігін бағалау.

**Әдістері:** Қазақстанда өңештің қатерсіз стриктурасын эндоскопиялық емдеуде дистальды Буги қақпағын алғаш рет қолдану тәжірибесінің деректеріне ретроспективті талдау жасалды. 2022-2023 жылдар аралығында Ұлттық ғылыми онкология орталығының (Астана, Қазақстан) эндоскопиялық бөлімшесінде өңеш стенозы бар 55 науқасқа дистальды қалпақшалармен бугиенаждың 81 сеансы өткізілді.

**Нәтижелері:** Өңеш стенозының негізгі себептері химиялық күйік (нациенттердің 60%), сәулелік терапиядан кейінгі стеноз (25,4%) және өңеш анастомозының тарылуы (14,6%) болды. 37 науқасқа (67,2%) қысқа стеноздар 3,0 см-ге дейін, 15 науқасқа (27,2%) ұзартылған стеноздар, 2 науқасқа (3,6%) – ұзындығы 15 см-ге дейінгі субтотальды стеноздар, бір науқасқа (1,8%), стеноз 17 см-ді құрады, қысқа стенозы бар науқастардың барлығында бугиенаждың жақсы нәтижелері, 9 см-ге дейінгі стенозы бар науқастарда қанағаттанарлықсыз нәтижелер, субтотальды және жалты стенозы бар науқастарда байқалды. Сеанстардың саны 3-тен 11-ге дейін болды. Толық және субтотальды стенозы бар үш науқас перфорация қаупі жоғары стеноздың бұралмалы ағымының болуына байланысты бугиенаждан бас тартылды және перкутандық гастростомия орнатылды.

**Қорытынды:** Bougie Cap дистальды қақпақтарымен эндоскопиялық сүмбілеу өңештің қатерсіз стриктураларын сүмбілеудің қауіпсіз әдісі болып табылады, өйткені қақпақ мөлдір және сүмбілеу эндоскопистің көзбен бақылауымен жүзеге асырылады. Өңеш стенозын кеңейту үшін дистальды қақпақтарды қолданудың үш жылдық кезеңінде біздің бөлімшеде перфорацияның бірде-бір жағдайы тіркелген жоқ, сондықтан біз бұл әдісті амбулаториялық тәжірибеде де, Республиканың стационарларында да сүмбілеудің ең қауіпсіз және болжамды әдісі ретінде ұсынамыз.

**Түйінді сөздер:** стеноз, стриктура, сүмбілеу, өңештің кеңеюі.

#### ABSTRACT

### ENDOSCOPIC BOUGIENAGE OF BENIGN ESOPHAGEAL STRICTURES USING A BOUGIE CAP

K. Batyrbekov<sup>1</sup>, A. Galiakbarova<sup>1</sup>, A. Ualikhanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Oncology Centers) LLP, Astana, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Esophageal stricture is a narrowing of the lumen of the esophageal tube caused by the proliferation of connective tissue in its wall. This condition can develop against the background of esophagitis, peptic ulcers, chemical burns of the esophagus, and iatrogenic causes.

Cicatricial changes of the esophagus occupy the second place among diseases of this organ after esophagitis and are formed in 70-80% of patients with post-burn strictures.

**The study aimed to** analyze the results of endoscopic treatment of benign esophageal stenosis using distal Bougie Cap caps and evaluate the effectiveness of this new device in the short term of use for treatment purposes.

**Methods:** The authors have retrospectively analyzed the first results of using Bougie Cap distal caps in the endoscopic treatment of benign esophageal stenosis in Kazakhstan. From 2022 to 2023, 81 bougie sessions with steel caps were performed in 55 patients with esophageal stenosis in the endoscopic department of the National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan).

**Results:** The main causes of esophageal stenosis were chemical burns (60% of patients), stenosis after radiation therapy (25.4%), and strictures of esophageal anastomosis (14.6%). The stenoses were short, up to 3.0 cm, in 37 patients (67.2%), extended – in 15 patients (27.2%), subtotal – in 2 patients (3.6%), and only one patient (1.8%) had a stenosis of 17 cm. The bougienage outcome was good in all patients with short stenoses, satisfactory – in patients with stenoses up to 9 cm, and unsatisfactory – in patients with subtotal and total stenoses. The number of sessions was 3 to 11. Three patients with total and subtotal stenosis were denied a bougienage due to a tortuous stenosis with a high risk of perforation, and a percutaneous gastrostomy was installed.

**Conclusion:** Endoscopic bougienage with distal caps of the Bougie Cap is a safe method of bougienage of benign esophageal strictures since the cap is transparent, and an endoscopist visually supervises the bougienage. During the three years of using distal caps to dilate esophageal stenosis, not a single case of perforation was registered in our department. Therefore, we recommend this method as the safest and most predictable method of bougienage, both in outpatient practice and in the hospitals in the republic.

**Keywords:** stenosis, stricture, bougienage, dilatation, esophagus.

**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.; научный дизайн – Батырбеков К., Галиакбарова А.; исполнение заявленного научного исследования – Галиакбарова А., Уалиханов А.Т.; интерпретация заявленного научного исследования – Батырбеков К.; создание научной статьи – Батырбеков К.

**Сведения об авторах:**

**Батырбеков К.У. (корреспондирующий автор)** – PhD, руководитель Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, Центр 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: +77072676316, e-mail: ainura-endo@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-9588-0025;

**Уалиханов А.Т.** – врач-эндоскопист Центра экспертной эндоскопии и интервенционной радиологии, ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан, тел: +77055113069, e-mail: assetmed@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6865-3006.

**Адрес для корреспонденции:** Батырбеков К., Национальный научный онкологический центр, ул. Керей Жанибек хандар 3, г. Астана 020000, Республика Казахстан.

# РОЛЬ МикроРНК 223, 155 И 17~92 В РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ МИЕЛОИДНЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК (MDSC) В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СВЯЗАННОМ С ОЖИРЕНИЕМ

А.В. ЛУШОВА<sup>1,3</sup>, С.А. КАН<sup>1,3</sup>, Н. АБДОЛЛА<sup>1,2</sup>, Ю.В. ПЕРФИЛЬЕВА<sup>1,2</sup>, Н.А. ОМАРБАЕВА<sup>4,5</sup>,  
Ю.Р. АБДУСАТТАРОВА<sup>1</sup>, В.О. ОСТАПЧУК<sup>6</sup>, Е.О. ОСТАПЧУК<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>Филиал ТОО «Национальный центр биотехнологии» в г.Алматы, Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>НАО «Казахский национальный университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>5</sup>НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>6</sup>ТОО «ЭКО Консалтинг», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак молочной железы (РМЖ) является глобальной проблемой здравоохранения из-за его высокой распространенности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируется более 2,3 миллиона случаев РМЖ, который является главной причиной смертности женщин от рака во всем мире. Известно, что ожирение увеличивает риск развития РМЖ, а миелоидные супрессорные клетки (MDSC) играют значительную роль в патогенезе как РМЖ, так и ожирения. Основная функция MDSC – восстановление тканей и заживление ран, что помогает предотвратить неконтролируемое воспаление и поддерживать иммунный гомеостаз. Однако хроническое воспаление и рост неопластических клеток приводят к длительной экспансии и усилению иммуносупрессорной активности MDSC. Патологический процесс прогрессии РМЖ при ожирении и роль индуцированных MDSC на молекулярном уровне в этом процессе остается малоизученными. В последние годы в мировом научном сообществе существует значительный интерес к изучению микроРНК в связи с их регуляторной ролью в различных биологических процессах различных типов клеток. Исследования, проведенные за последнюю декаду, показали наличие взаимодействия между микроРНК и MDSC при онкологических заболеваниях.

**Цель исследования** – обобщение имеющихся данных для раскрытия механизмов влияния микроРНК на активность MDSC и на течение РМЖ, связанного с ожирением.

**Методы:** Проведен комплексный поиск литературы в интернете и в базах данных Medline (PubMed) и Google Scholar до 7 июня 2024 г. по направлениям «рак молочной железы» и/или «ожирение» и/или «MDSC» и/или «микроРНК». По результатам анализа были выбраны наиболее значимые объекты исследования – микроРНК-223, -155 и -17~92.

**Результаты:** В обзоре представлены имеющиеся на сегодняшний день данные о динамике экспрессии основных сигнальных микроРНК (микроРНК-223, -155 и -17~92) и их роли в патогенезе РМЖ, ожирении и регуляции активности MDSC, а также двунаправленной регуляции MDSC при РМЖ, связанном с ожирением, посредством данных микроРНК.

**Заключение:** Основываясь на результатах анализа литературных данных, микроРНК-223, -155 и -17~92 могут быть многообещающими диагностическими и терапевтическими биомаркерами онкологических заболеваний, в том числе и РМЖ, связанных с патологическими метаболическими нарушениями и нарушением функциональной активности MDSC.

**Ключевые слова:** микроРНК, рак молочной железы, ожирение, миелоидные супрессорные клетки (MDSC).

**Введение:** В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) остается актуальной проблемой здравоохранения во всем мире. РМЖ занимает первое место в мире по заболеваемости женщин, поражая женщин любого возраста после полового созревания, при этом уровень заболеваемости увеличивается с возрастом. Например, во время постменопаузы РМЖ является одной из ведущих причин смертности среди женщин, на ее долю приходится 23% всех случаев смерти от рака [1]. Важно также отметить, что 0,5–1% всех случаев РМЖ приходится на пациентов мужского пола [2]. Кроме того, полученные к настоящему времени данные показывают, что существует риск развития РМЖ у людей с диагнозом ожирение [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2022 году у 2,3 миллиона женщин был диагностирован РМЖ, при этом во всем мире погибло более 670 000 человек [2]. По данным Министерства здравоохранения РК (МЗ РК), в Казахста-

не ежегодно диагностируют РМЖ в среднем у 5000 пациентов и до 1200 летальных случаев [4]. При этом, согласно статистическим данным МЗ РК, на начало 2024 года на диспансерном учете состояло более 16 тысяч человек (10392 женщины; 5841 мужчина) с подтвержденным диагнозом ожирение [5].

Рак молочной железы – сложное заболевание, характеризующееся высокой степенью гетерогенности. Классификация РМЖ основана на его гистологической стратификации, в основном зависящей от экспрессии рецептора эстрогена (ER), рецептора прогестерона (PR) и рецептора эпидермального фактора роста человека-2 (ERBB2/HER2) [6]. В патогенезе ожирения и РМЖ участвуют общие факторы: инсулиноподобный фактор роста-1, половые гормоны и цитокины, продуцируемые адипоцитами. Существует взаимосвязь между каждым из этих факторов и эндо- и паракринной дисрегуляцией жировой ткани, наблюдаемой при ожирении. При этом, ког-

да неопластические клетки проникают в стромальные компартменты, богатые жировой тканью, адипоциты начинают функционировать как эндокринные клетки, влияя на формирование толерогенного микроокружения опухоли, способствующего развитию и прогрессии опухоли. Таким образом, активность адипоцитов ассоциирована с риском развития рака и процентом летальных исходов от него у людей с ожирением [3].

Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) – гетерогенная популяция незрелых миелоидных клеток с нарушенной способностью дифференцироваться в моноциты, макрофаги, гранулоциты и дендритные клетки. MDSC определяют по фенотипу CD11b<sup>+</sup>Gr1<sup>+</sup> и Lin<sup>-</sup>HLA-DR<sup>-</sup>CD33<sup>+</sup> у мышей, и CD11b<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup> у людей. Основная функция MDSC — предотвращение неконтролируемого воспаления и поддержание иммунного гомеостаза [7]. Однако существует феномен перепрограммирования MDSC посредством патологических процессов, таких как долгосрочное повреждение тканей, вызванное хроническим воспалением, раком, обширным повреждением тканей или хроническими инфекциями, что приводит к длительной экспансии и усилению иммуносупрессорной функции MDSC. Было показано, что ожирение индуцирует хроническое воспаление посредством цитокинов, хемокинов и адипокинов, которые, в свою очередь, стимулируют иммуносупрессивную активность MDSC. Кроме того, некоторые из этих растворимых медиаторов способствуют прогрессии злокачественных новообразований [8]. Кроме этого, MDSC также ассоциированы с плохим прогнозом РМЖ. Доля MDSC в периферической крови у пациентов с РМЖ значительно выше по сравнению со здоровыми людьми, при этом уровень MDSC положительно коррелирует с долей метастазов [9].

Несмотря на имеющиеся данные, молекулярные механизмы регуляции MDSC в патологическом процессе РМЖ, связанного с ожирением, остаются малоизученными. В связи с этим в настоящее время существует значительный интерес к изучению микроРНК в данном контексте, обусловленный их регуляторной функцией во множестве биологических процессов, протекающих в различных типах клеток. У человека идентифицировано более 2500 микроРНК, которые действуют как ключевые медиаторы транскрипционной и посттранскрипционной регуляции генов, поддерживая тем самым клеточный баланс и функциональную активность клеток. За последние два десятилетия было показано, что микроРНК участвуют в патогенезе ряда заболеваний человека, включая РМЖ и ожирение [10].

**Цель исследования** – обобщение имеющихся данных для раскрытия механизмов влияния микроРНК на активность MDSC и на течение РМЖ, связанного с ожирением. Для этого в данном обзоре представлены данные о динамике экспрессии сигнальных микроРНК-223, -155 и -17~92 и их роли в регуляции MDSC и патогенезе РМЖ, связанном с ожирением.

**Материалы и методы:** Для поиска результатов исследования роли микро-РНК в регуляции MDSC и патогенезе РМЖ, связанном с ожирением, мы анализировали научные труды в базах данных Medline (PubMed) и Google Scholar. При поиске использовались соответствующие термины: «рак молочной железы» и/или «ожирение» и/или «MDSC» и/или «микроРНК». Всего проанализировано источников данных: в базах дан-

ных – 186; других источниках – 3. В результате анализа литературы по трем основным направлениям были выбраны наиболее значимые объекты исследования – микроРНК-223, -155 и -17~92, данные исследований по данным микроРНК были включены в обзор (n=88). После исключения источников с повторяющимися данными и проверки качества исследований в обзор вошли 47 источников из баз данных и 3 источника, содержащих статистические данные по распространённости заболеваний. Поиск ограничен датой 7 июня 2024 года.

### **Результаты:**

#### **Характеристика микроРНК**

МикроРНК характеризуются как небольшие некодирующие молекулы РНК, которые регулируют экспрессию генов, ингибируя трансляцию белка и способствуя расщеплению матричной РНК (мРНК). С момента своего открытия микроРНК были охарактеризованы в огромном количестве, и были достигнуты успехи в понимании их функций и применения как в исследованиях, так и в клинической практике [10].

Биогенез микроРНК принято рассматривать как многоэтапный процесс, начинающийся в ядре и заканчивающийся в цитоплазме. Первый этап характеризуется транскрипцией микроРНК преимущественно РНК-полимеразой II, а также картированием, сплайсингом и полиаденилированием. Результатом этих процессов является образование первичных молекул микроРНК (при-микроРНК), которые характеризуются одной или несколькими шпильчатыми структурами [11]. Затем при-микроРНК процессируются в ядре РНКазой и ее кофактором DGCR8 в предшественники микроРНК – пре-микроРНК, состоящие из 70-100 нуклеотидов, которые затем транспортируются в цитоплазму с помощью экспортина-5 через ядерные поры [12]. В цитоплазме РНКазы преобразуют пре-микроРНК в двуцепочечный дуплекс РНК, состоящий из цепи микроРНК и комплементарной ей последовательности. Ферменты хеликазы впоследствии раскручивают этот дуплекс до одноцепочечной зрелой микроРНК, которая далее включается в РНК-индуцируемый сайленсинг комплекс (RISC), содержащий белок Ago-2 [13]. Это включение направляет комплекс RISC к 3'-нетранслируемой области (3'UTR) целевой мРНК, что приводит к расщеплению мРНК в случае высокой гомологии последовательности или ингибированию трансляции. Последний механизм чаще встречается у млекопитающих. Впоследствии зрелые микроРНК индуцируют посттранскрипционное молчание генов путем связывания с RISC и с частично комплементарными мотивами последовательностей в мРНК-мишенях, преимущественно расположенных в 3'UTR области [14].

Учитывая, что одна микроРНК может нацеливаться на несколько сотен мРНК, нарушение регуляции экспрессии микроРНК может влиять на несколько транскриптов и существенно влиять на сигнальные пути, связанные с различными патологическими процессами. Сложное включение микроРНК в клеточные регуляторные сети может представлять собой «ахиллесову пята», когда нарушение регуляции небольшого подмножества микроРНК может значительно изменить паттерны экспрессии генов и потенциально привести к трансформации клеток [15].

В норме микроРНК действуют как важные компоненты обратной связи, обеспечивая стабильность важ-

нейших биологических процессов посредством своего буферного эффекта. Модулируя синтез белка, микроРНК повышают точность экспрессии генов, обеспечивая поддержание белков на физиологически оптимальном уровне [15].

Хотя многие аспекты функции микроРНК еще не до конца изучены, микроРНК играют решающую роль в биологических процессах, включая деление стволовых клеток, пролиферацию клеток, развитие клеточного цикла, апоптоз, дифференцировку и метаболизм. Эти функции также задействованы в патогенезе онкологических заболеваний, что делает микроРНК многообещающими мишенями для терапии [15].

### **МикроРНК-223**

Одним из важных сигнальных микроРНК считается микроРНК-223, которая была впервые обнаружена в 2003 году с помощью количественной полимеразной цепной реакции [16]. Эта микроРНК расположена в локусе q12 X-хромосомы, характеризуется высокой консервативностью и считается, что она играет потенциальную роль в серьезных физиологических изменениях в организме [17]. Было показано, что микроРНК-223 действует как онкоген при некоторых видах рака, включая острый Т-клеточный лимфобластный лейкоз, лейкемию, рак молочной железы, желудка, печени и предстательной железы, но действует как супрессор опухоли при остром миелолейкозе, раке шейки матки и мелкоклеточном раке легкого [18-21]. МикроРНК-223 играет важную роль в таких процессах, как пролиферация и инвазия раковых клеток [17]. Было показано, что пролиферация и инвазия клеток РМЖ усиливаются после переноса микроРНК-223 в клетки [22]. В другом исследовании было показано, что эктопическая экспрессия микроРНК-223 может ингибировать инвазию, миграцию, рост и пролиферацию клеток РМЖ [23]. В 2021 году T. Du с соавт. обнаружили, что уровень транскрипции микроРНК-223 значительно выше в клетках РМЖ по сравнению с нормальными клетками молочной железы. Кроме того, они обнаружили, что трансфекция ингибитора микроРНК-223 в клетки приводит к значительному подавлению экспрессии микроРНК-223, а при ингибировании микроРНК-223 канцерогенная активность опухолевых клеток заметно снижалась, в то время как скорость апоптоза увеличивалась. Таким образом, микроРНК-223 может играть важную роль в пролиферации, метастазировании и инвазии клеток РМЖ [17].

Помимо своей роли в канцерогенезе, микроРНК-223 является ключевым регулятором созревания/дифференцировки MDSC и их функциональной активности [24]. Показано, что микроРНК-223 преимущественно экспрессируется в кроветворных тканях, а ее экспрессия также костномозгоспецифична, при этом экспрессия микроРНК-223 среди клеток костного мозга ограничена миелоидными клеточными линиями. Впоследствии было обнаружено, что микроРНК-223 является важным модулятором миелоидной дифференцировки у человека. На модели дифференцировки гранулоцитов было показано, что сверхэкспрессия микроРНК-223 увеличивает количество клеток, переходящих в специфичную для гранулоцитов клеточную линию, в то время как нокадаун микроРНК-223 имеет противоположный эффект. Дальнейший анализ экс-

прессии микроРНК-223 выявил очень интересную регуляторную петлю, включающую два известных регуляторных белка, белок связывающий энхансер CCAAT (C/EBP) и ядерный фактор I A (NFI-A). Примечательно, что эти два фактора транскрипции конкурируют за связывание с промотором микроРНК-223. В этом случае фактор NFI-A обеспечивает слабую экспрессию микроРНК-223 до начала процесса дифференцировки. В процессе дифференцировки транскрипционный фактор C/EBP, индуцирующий более высокую экспрессию микроРНК-223, заменяет транскрипционный фактор и подавляет посттранскрипционную экспрессию NFI-A. Таким образом, микроРНК-223 входит в петлю ауторегуляции обратной связи, контролируя собственную экспрессию и усиливая гранулоцитарную дифференцировку [25].

Относительно полученных знаний о микроРНК-223 при ожирении можно сказать, что они ограничиваются ее ролью регулятора развития миелоидных клеток в макрофаги в жировой ткани. Ранее было показано, что микроРНК-223 осуществляет регуляцию поляризации резидентных в жировой ткани макрофагов, нацеливаясь на транскрипционный фактор Pknox1, что, в свою очередь, приводит к подавлению передачи сигнала ядерного фактора каппа В (NF-κB) и N-концевой киназы c-Jun (JNK) и стимулирует ответ адипоцитов на стимуляцию инсулином [26, 27]. Также сообщалось о повышенном уровне экспрессии микроРНК-223 в подкожной жировой ткани при ожирении. Более того, было показано, что экспрессия микроРНК-223 увеличивается при ожирении не только в подкожной жировой ткани, но и в белой жировой ткани при ожирении [28].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что микроРНК-223 играет важную роль в патогенезе РМЖ и ожирении, а также в функциональной активности MDSC, демонстрируя важность клинических исследований этой микроРНК в регуляции клеточных функций и метаболизма.

### **МикроРНК-155**

МикроРНК-155 процессируется из первичного транскрипта кластера интеграции В-клеток (BIC), расположенного в хромосоме 21. Впервые она была идентифицирована как промотор воспаления и активации экспрессируемых онкогенных микроРНК при многих онкологических заболеваниях человека. МикроРНК-155 характеризуется преимущественной экспрессией в тимусе и селезенке и служит важным биомаркером различных заболеваний. T.C. Ivkovic с соавт. обнаружили, что сверхэкспрессия микроРНК-155 регулирует несколько связанных с онкологическим процессом путей, которые участвуют в неконтролируемом росте клеток, инвазии, миграции, стволовости и ангиогенезе [29]. Также было показано, что микроРНК-155 входит в число ключевых регуляторов воспаления и иммунного ответа. В исследовании Li L. и его коллег было показано, что микроРНК-155 активно участвует в экспансии MDSC как в субпопуляциях гранулоцитов, так и в моноцитах. Они обнаружили, что MDSC костного мозга и MDSC селезенки мышей с привитыми опухолями характеризуются высоким уровнем экспрессии микроРНК-155. Влияние микроРНК-155 на MDSC связано с активацией STAT3. Более того, было показано, что дефицит микроРНК-155 в макрофагах и MDSC способ-

ствует росту опухоли за счет усиления иммуносупрессорной функций этих клеток [30].

Как упоминалось выше, микроРНК-155 впервые была идентифицирована как онкогенная микроРНК. Роль этой микроРНК в канцерогенезе и прогрессии заболевания была показана при различных гематологических злокачественных новообразованиях и солидных опухолях. Например, повышенная экспрессия микроРНК-155 характерна при РМЖ, раке полости рта, печени, легких, поджелудочной железы и простаты [31-36]. Однако есть некоторые доказательства того, что экспрессия микроРНК-155 раковыми клетками связана с улучшением общей выживаемости пациентов с несколькими типами рака, включая РМЖ, колоректальный рак и меланому [37-39]. Так, проводя ретроспективный анализ, J. Wang с соавт. показали наличие корреляции между повышенным уровнем экспрессии микроРНК-155 и благоприятной противоопухолевой иммунной инфильтрацией и улучшенным прогнозом пациентов с РМЖ. Как упоминалось ранее, существуют противоречивые сообщения о роли микроРНК-155 в развитии и прогрессировании РМЖ. Например, было продемонстрировано, что уровень экспрессии микроРНК-155 при РМЖ связан с высокой степенью злокачественности, поздней стадией, метастазированием и инвазией [40]. Однако при исследовании большой серии случаев тройного негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) было обнаружено, что высокая экспрессия микроРНК-155 была ассоциирована с процессом репарации гомологичной рекомбинации, влияя на рекомбиназу RAD51, и, как следствие, была связана с лучшей общей выживаемостью пациентов [37].

Помимо того, что микроРНК-155 была идентифицирована как онкогенная микроРНК и регулятор иммунного ответа, она также участвует в регуляции развития и поддержания ожирения посредством влияния на адипогенные и воспалительные процессы. Во-первых, было продемонстрировано, что микроРНК-155 играет роль в изменении дифференцировки адипоцитов в сторону белой, а не бурой жировой ткани [41]. Во-вторых, было показано, что микроРНК-155 нацелена на РНК, которые контролируют липолиз, нарушение регуляции которого может влиять на процесс запаса энергии в адипоцитах [42]. Наконец, микроРНК-155 играет важную роль в накоплении жировой ткани посредством стимуляции провоспалительных факторов. E. Karckeni с соавт. продемонстрировали, что сверхэкспрессия микроРНК-155 в адипоцитах приводит к увеличению секреции различных хемокинов, способствующих рекрутированию лейкоцитов в жировую ткань и развитию воспаления [43]. Перечисленные выше эффекты микроРНК-155 усугубляют течение ожирения.

Таким образом, микроРНК-155 представляет собой многофункциональную микроРНК, участвующую в канцерогенезе, иммунном ответе и метаболических процессах, связанных с ожирением.

#### **МикроРНК 17~92**

В 2004 году был обнаружен новый ген под названием «открытая рамка считывания 25 хромосомы 13» (C13orf25) в клетках 70 пациентов с лимфомой. Этот ген содержит 800-нуклеотидный транскрипт кластера микроРНК-17~92, кодирующий шесть микроРНК: микроРНК-17, микроРНК-18а, микроРНК-19а, микроРНК-20а,

микроРНК-19b-1 и микроРНК-92а-1. Кластер микроРНК-17~92 и два его паралога кодируют в общей сложности 15 различных микроРНК, условно разделяемых на четыре семейства: семейство микроРНК-17, семейство микроРНК-18, семейство микроРНК-19 и семейство микроРНК-92. Семейство микроРНК-17 включает 6 микроРНК: микроРНК-17-5р, микроРНК-20а-5р, микроРНК-20b-5р, микроРНК-93-5р, микроРНК-106а-5р и микроРНК-106b-5р на основе AAAGUG нуклеотидной последовательности. В семейство микроРНК-18 входит 2 микроРНК с нуклеотидной последовательностью AAGGUG. МикроРНК-19а-3р и микроРНК-19b-3р входят в семейство микроРНК-19 с нуклеотидной последовательностью GUGCAA. Семейство микроРНК-92 состоит из трех микроРНК: микроРНК-92а-3р, микроРНК-25-3р и микроРНК-363-3р с нуклеотидной последовательностью AUUGCA [44].

Ранее было продемонстрировано, что микроРНК-17-5р и микроРНК-20а регулируют супрессорный потенциал MDSC посредством регуляции экспрессии STAT3. При этом трансфекция микроРНК-17-5р или микроРНК-20а значительно снижает продукцию активных форм кислорода (АФК) и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, которые регулируются STAT3. Также было показано снижение экспрессии этих микроРНК под влиянием опухолеассоциированных факторов и подавление антиген-специфичного CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеточного ответа в результате эктопической экспрессии микроРНК-17-5р или микроРНК-20а в MDSC [45].

Помимо участия в регуляции иммунного ответа, кластер микроРНК-17~92 играет значительную роль в онкогенных процессах. Амплификация геномного локуса микроРНК-17~92 наблюдается при злокачественных новообразованиях кроветворения РМЖ, раке легких, толстой кишки, простаты, поджелудочной железы, щитовидной железы, мочевого пузыря, желудка, печени и лимфомы [44, 46]. Члены кластера микроРНК-17~92 с разным уровнем созревания выполняют разные роли в патогенезе рака [44]. Высокий уровень экспрессии зрелой микроРНК-20а характерен для раковых клеток лейкемии и РМЖ. Более того, повышенная экспрессия микроРНК-17~92 наблюдается при ТНРМЖ, тогда как снижение экспрессии этого кластера описано при эстроген-рецептор-положительном раке молочной железы (ЭРПРМЖ) [47]. Также было показано, что эктопическая экспрессия микроРНК-17~92 подавляет пролиферацию клеток при ЭРПРМЖ, тогда как она способствует росту и инвазии опухолевых клеток при ТНРМЖ [44].

Исследований, описывающих роль кластера микроРНК-17~92 в патогенезе ожирения, немного. На сегодняшний день получены ограниченные данные о роли микроРНК-18а в развитии жировой ткани. Однако было показано, что микроРНК-18а играет значительную роль в поляризации макрофагов в сторону провоспалительной линии M1 в жировой ткани. Таким образом, сверхэкспрессия этой микроРНК при ожирении может способствовать увеличению продукции провоспалительных цитокинов (например, интерлейкинов 1β и 6) и усугублять дисфункцию жировой ткани, несмотря на адекватные уровни эстрогена. Интересно, что микроРНК-18а также влияет на регуляцию экспрессии ER1 в опухолевых клетках [48]. Также ранее было показано,

что высокий уровень экспрессии этой микроРНК связан с повышенной пролиферацией и худшим прогнозом при ЭРПРМЖ. Кроме того, значительная корреляция между уровнями мРНК ER1 и концентрацией микроРНК-18a в подкожной жировой ткани была обнаружена только у женщин в менопаузе, что позволяет предположить, что микроРНК могут частично опосредовать связанные с менопаузой изменения в жировой ткани [49]. Таким образом, кластер микроРНК-17~92 играет многогранную роль в иммунной регуляции, онкогенезе и, возможно, метаболических процессах.

**Обсуждение:** Известно, что воспаление, связанное с ожирением, способствует не только инициации, но и прогрессии и ангиогенезу РМЖ. Воспалительный процесс, возникающий в результате текущего или прогрессирующего ожирения, приводит к нарушениям клеточного метаболизма и гормонального обмена. Все эти процессы широко регулируются действием микроРНК, которые могут представлять собой потенциальные биомаркеры, влияющие на патогенез РМЖ [3]. При РМЖ также наблюдается нарушение профилей экспрессии микроРНК, которые участвуют в прогрессии заболевания. Также известно, что при РМЖ опухолевые и опухоль-инфильтрирующие клетки секретируют обильное количество микроРНК посредством внеклеточного транспорта везикул, которые выполняют роль мессенджеров между клетками, присутствующими в опухолевом микроокружении, и другими органами и тканями [17]. Однако полная картина влияния этих микроРНК на патологический процесс РМЖ, ассоциированного с ожирением, до сих пор отсутствует.

В данном обзоре мы обобщили имеющиеся в литературе данные роли микроРНК-223, -155 и кластера микроРНК-17~92 в патогенезе РМЖ и ожирения. Данные микроРНК участвуют в регуляции широкого спектра биологических процессов различных типов клеток и участвуют в онкогенезе и прогрессии различных типов рака, включая РМЖ. В частности, микроРНК-155 и микроРНК-223 регулируют различные процессы в раковых клетках, такие как пролиферация, инвазия, стволовость и ангиогенез [17-23, 31-40]. Уровень экспрессии этих микроРНК может быть связан с различными характеристиками рака, такими как степень злокачественности и наличие метастазов. Кластер микроРНК-17~92 также играет важную роль в патогенезе рака. Различные члены этого кластера, включая микроРНК-18a, влияют на провоспалительные процессы и регуляцию экспрессии генов в раковых клетках. Экспрессия микроРНК-17~92 может иметь разные эффекты в зависимости от типа рака, что подчеркивает важность изучения конкретных механизмов действия микроРНК в различных типах опухолей [44-47]. Кроме этого, имеются данные, что микроРНК-223, -155 и кластера микроРНК-17~92 также влияют на развитие жировой ткани и участвуют в утяжелении течения воспаления, индуцированного ожирением [28, 43, 48].

Микро-РНК, секретируемые в жировой ткани, влияют на развитие и прогрессию РМЖ, индуцированного ожирением, а также могут влиять на активность MDSC. Роль MDSC в развитии РМЖ, опосредованного ожирением, ранее уже была показана [50]. Известно, что при ожирении количество MDSC и их иммуносупрессорная активность значительно повышаются, что, в свою

очередь, способствует прогрессии онкологических заболеваний [50]. В данном обзоре приведены данные, показывающие, что микроРНК-223, -155 и -17~92 участвуют в экспансии пула MDSC, и повышение их функциональной активности является ключевым регулятором созревания/дифференцировки MDSC [24, 30, 45].

Таким образом, можно предположить, что микроРНК-223, -155 и -17~92 могут быть классифицированы не только как новые кандидаты на роль диагностических и прогностических индикаторов, но и как потенциальные терапевтические мишени в новых стратегиях лечения, особенно при клинически агрессивном РМЖ, связанном с ожирением. Модуляция экспрессии микроРНК-223, -155 и -17~92 за счет ингибирования их транскрипции или прямой блокады может рассматриваться как перспективный метод лечения и профилактики РМЖ, сочетанного с ожирением.

**Заключение:** В данном обзоре обобщены данные, указывающие на то, что микроРНК-223, -155 и -17~92 могут быть перспективными мишенями для разработки новых подходов терапии и профилактики РМЖ, сочетанного с ожирением. Необходимо проведение дальнейших исследований микроРНК в патогенезе РМЖ, связанного с патологическими нарушениями метаболизма и регуляции функциональной активности иммунных супрессорных клеток. Понимание роли сигнальных микроРНК в онкогенезе и других патологических процессах может открыть новые перспективы для персонализированной медицины и разработки инновационных терапевтических стратегий.

#### **Список использованных источников:**

1. Akram M., Iqbal M., Daniyal M., Khan A.U. Awareness and current knowledge of breast cancer // *Biol. Res.* – 2017. – Vol. 50 (1). – P. 33. <https://doi.org/10.1186/s40659-017-0140-9>
2. World Health Organization. Breast cancer. 13.03.2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
3. Hanusek K., Karczmarski J., Litwiniuk A., Urbańska K., Ambroziewicz F., Kwiatkowski A., Martyńska L., Domańska A., Bik W., Pazińska A. Obesity as a risk factor for breast cancer - the role of miRNA // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (24). – Art. no. 15683. <https://doi.org/10.3390/ijms232415683>
4. Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Ежегодно в Казахстане выявляется до 5000 случаев рака молочной железы. Оpubл.: 12.10.2022 [Ministerstvo zdravooxraneniya Respubliki Kazaxstan. Ezhegodno v Kazaxstane vyavlyaetsya do 5000 sluchaev raka molochnoj zhelezy. Date of publication: 12.10.2022 (in Russ.)]. <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/439582?lang=ru#:~:text>
5. Дюсенгулова Р. Женщин с ожирением в Казахстане вдвое больше, чем мужчин. Названы причины. Оpubл.: 02.02.2024 [Dyusengulova R. Zhenshin s ozhireniem v Kazaxstane vdvoe bol'she, chem muzhchin. Nazvany prichiny. Date of publication: 02.02.2024 (in Russ.)]. [https://tengrinews.kz/kazakhstan\\_news/jenschin-ozhireniem-kazaxstane-vdvoe-bolshe-mujchin-nazvani-524623/](https://tengrinews.kz/kazakhstan_news/jenschin-ozhireniem-kazaxstane-vdvoe-bolshe-mujchin-nazvani-524623/)
6. Yeo S.K., Guan J.L. Breast Cancer: Multiple subtypes within a tumor? // *Trends Cancer.* – 2017. – Vol. 3 (11). – P. 753-760. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.09.001>
7. Gabrilovich D.I. Myeloid-derived suppressor cells // *Cancer Immunol. Res.* – 2017. – Vol. 5 (1). – P. 3-8. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-16-0297>
8. Shibata M., Nanno K., Yoshimori D., Nakajima T., Takada M., Yazawa T., Mimura K., Inoue N., Watanabe T., Tachibana K., Muto S., Momma T., Suzuki Y., Kono K., Endo S., Takenoshita S. Myeloid-derived suppressor cells: Cancer, autoimmune diseases, and more // *Oncotarget.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1273-1285. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28303>
9. Liu W., Li B., Liu D., Zhao B., Sun G., Ding J. Obesity correlates with the immunosuppressive ILC2s-MDSCs axis in advanced breast cancer // *Immun. Inflamm. Dis.* – 2024. – Vol. 12 (3). – Art. no. e1196. <https://doi.org/10.1002/iid3.1196>

10. Otsuka K., Nishiyama H., Kuriki D., Kawada N., Ochiya T. Connecting the dots in the associations between diet, obesity, cancer, and microRNAs // *Semin. Cancer Biol.* – 2023. – Vol. 93. – P. 52-69. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2023.05.001>
11. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – P. 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
12. Ho P.T.B., Clark I.M., Le L.T.T. MicroRNA-based diagnosis and therapy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (13). – Art. no. 7167. <https://doi.org/10.3390/ijms23137167>
13. Jouravleva K., Golovenko D., Demo G., Dutcher R.C., Hall T.M.T., Zamore P.D., Korostelev A.A. Structural basis of microRNA biogenesis by Dicer-1 and its partner protein Loqs-PB // *Mol. Cell.* – 2022. – Vol. 82 (21). – P. 4049-4063.e6. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2022.09.002>
14. Lam J.K., Chow M.Y., Zhang Y., Leung S.W. SiRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing // *Mol. Ther. Nucleic Acids.* – 2015. – Vol. 4 (9). – Art. no. e252. <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.23>
15. Ben-Hamo R., Efroni S. MicroRNA regulation of molecular pathways as a generic mechanism and as a core disease phenotype // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6 (3). – P. 1594-1604. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2734>
16. Lim L.P., Glasner M.E., Yekta S., Burge C.B., Bartel D.P. Vertebrate microRNA genes // *Science.* – 2003. – Vol. 299. – P. 15-40. <https://doi.org/10.1126/science.1080372>
17. Du T., Wang D., Wan X., Xu J., Xiao Q., Liu B. Regulatory effect of microRNA-223-3p on breast cancer cell processes via the Hippo/Yap signaling pathway // *Oncol. Lett.* – 2021. – Vol. 22 (1). – Art. no. 516. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.12777>
18. Favero A., Segatto I., Perin T., Belletti B. The many facets of miR-223 in cancer: Oncosuppressor, oncogenic driver, therapeutic target, and biomarker of response // *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* – 2021. – Vol. 12 (6). – Art. no. e1659. <https://doi.org/10.1002/wrna.1659>
19. Wei Y., Yang J., Yi L., Wang Y., Dong Z., Liu Z., Ou-yang S., Wu H., Zhong Z., Yin Z., Zhou K., Gao Y., Yan B., Wang Z. MiR-223-3p targeting SEPT6 promotes the biological behavior of prostate cancer // *Sci. Rep.* – 2014. – Vol. 4. – P. 7546. <https://doi.org/10.1038/srep07546>
20. Tang Y., Wang Y., Chen Q., Qiu N., Zhao Y., You X. MiR-223 inhibited cell metastasis of human cervical cancer by modulating epithelial-mesenchymal transition // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 11224-11229. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4637661/>
21. Zhao F.Y., Han J., Chen X.W., Wang J., Wang X.D., Sun J.G., Chen Z.T. miR-223 enhances the sensitivity of non-small cell lung cancer cells to erlotinib by targeting the insulin-like growth factor-1 receptor // *Int. J. Mol. Med.* – 2016. – Vol. 38. – P. 183-191. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2588>
22. Yoshikawa M., Iinuma H., Umemoto Y., Yanagisawa T., Matsumoto A., Jinno H. Exosome-encapsulated microRNA-223-3p as a minimally invasive biomarker for the early detection of invasive breast cancer // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 15. – P. 9584-9592. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8457>
23. Ji Q., Xu X., Song Q., Xu Y., Tai Y., Goodman S.B., Bi W., Xu M., Jiao S., Maloney W.J., Wang Y. miR-223-3p inhibits human osteosarcoma metastasis and progression by directly targeting CDH6 // *Mol. Ther.* – 2018. – Vol. 26. – P. 1299-1312. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.03.009>
24. Cantoni C., Ghezzi L., Choi J., Cross A.H., Piccio L. Targeting miR-223 enhances myeloid-derived suppressor cell suppressive activities in multiple sclerosis patients // *Mult. Scler. Relat. Disord.* – 2023. – Vol. 76. – P. 104839. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104839>
25. Yuan S., Wu Q., Wang Z., Che Y., Zheng S., Chen Y., Zhong X., Shi F. MiR-223: an immune regulator in infectious disorders // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – Art. no. 781815. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.781815>
26. Chang R.C., Joloya E.M., Li Z., Shoucri B.M., Shioda T., Blumberg B. MiR-223 plays a key role in obesogen-enhanced adipogenesis in mesenchymal stem cells and in transgenerational obesity // *Endocrinology.* – 2023. – Vol. 164 (5). – Art. no. bqad027. <https://doi.org/10.1210/endo/bqad027>
27. Ying W., Tseng A., Chang R.C., Morin A., Brehm T., Triff K., Nair V., Zhuang G., Song H., Kanameni S., Wang H., Golding M.C., Bazer F.W., Chapkin R.S., Safe S., Zhou B. MicroRNA-223 is a crucial mediator of PPARgamma-regulated alternative macrophage activation // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125 (11). – P. 4149-4159. <https://doi.org/10.1172/jci81656>
28. Macartney-Coxson D., Danielson K., Clapham J., Benton M.C., Johnston A., Jones A., Shaw O., Hagan R.D., Hoffman E.P., Hayes M., Harper J., Langston M.A., Stubbs R.S. MicroRNA profiling in adipose before and after weight loss highlights the role of miR-223-3p and the NLRP3 inflammasome // *Obesity (Silver Spring)*. – 2020. – Vol. 28 (3). – P. 570-580. <https://doi.org/10.1002/oby.22722>
29. Ivkovic T.C., Voss G., Cornella H., Ceder Y. MicroRNAs as cancer therapeutics: a step closer to clinical application // *Cancer Letters.* – 2017. – Vol. 407. – P. 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.04.007>
30. Li L., Zhang J., Diao W., Wang D., Wei Y., Zhang C.Y., Zen K. MicroRNA-155 and microRNA-21 promote the expansion of functional myeloid-derived suppressor cells // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192. – P. 1034-1043. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301309>
31. Anwar S.L., Tanjung D.S., Fitriani M.S., Kartika A.I., Sari D.N.I., Rakhmina D., Wardana T., Astuti I., Haryana S.M., Aryandono T. Dynamic changes of circulating mir-155 expression and the potential application as a non-invasive biomarker in breast cancer // *Asian Pac. Cancer Prev.* – 2020. – Vol. 21 (2). – P. 491-497. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.2.491>
32. Wu M., Duan Q., Liu X., Zhang P., Fu Y., Zhang Z., Liu L., Cheng J., Jiang H. MiR-155-5p promotes oral cancer progression by targeting chromatin remodeling gene ARID2 // *Biomed. Pharmacother.* – 2020. – Vol. 122. – Art. no. 109696. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109696>
33. Khan M.A., Zubair H., Srivastava S.K., Singh S., Singh A.P. Insights into the role of microRNAs in pancreatic cancer pathogenesis: potential for diagnosis, prognosis, and therapy // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 889. – P. 71-87. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-23730-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-23730-5_5)
34. Mohamed A.A., Omar A.A.A., El-Awady R.R., Hassan S.M.A., Eitah W.M.S., Ahmed R., Khater A., Tantawi O.M.S., Mohamed A.A. MiR-155 and mir-665 role as potential non-invasive biomarkers for hepatocellular carcinoma in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus infection // *J. Transl. Int. Med.* – 2020. – Vol. 8(1). – P. 32-40. <https://doi.org/10.2478/jtjm-2020-0006>
35. Zanoaga O., Braicu C., Chiroi P., Andreea N., Hajjar N.A., Märgärit S., Korban S.S., Berindan-Neagoe I. The role of miR-155 in nutrition: modulating cancer-associated inflammation // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13 (7). – Art. no. 2245. <https://doi.org/10.3390/nu13072245>
36. Cai Z.K., Chen Q., Chen Y.B., Gu M., Zheng D.C., Zhou J., Wang Z. MicroRNA-155 promotes the proliferation of prostate cancer cells by targeting annexin 7 // *Mol. Med. Rep.* – 2015. – Vol. 11 (1). – P. 533-538. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2744>
37. Gasparini P., Lovat F., Fassan M., Casadei L., Cascione L., Jacob N.K., Carasi S., Palmieri D., Costinean S., Shapiro C.L., Huebner K., Croce C.M. Protective role of miR-155 in breast cancer through RAD51 targeting impairs homologous recombination after irradiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol. 111 (12). – P. 4536-4541. <https://doi.org/10.1073/pnas.1402604111>
38. Ekiz H.A., Huffaker T.B., Grossmann A.H., Stephens W.Z., Williams M.A., Round J.L., O'Connell R.M. MicroRNA-155 coordinates the immunological landscape within murine melanoma and correlates with immunity in human cancers // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4 (6). – Art. no. e126543. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.126543>
39. Liu J., Chen Z., Xiang J., Gu X. MicroRNA-155 acts as a tumor suppressor in colorectal cancer by targeting CTHRC1 in vitro // *Oncol. Lett.* – 2018. – Vol. 15 (4). – P. 5561-5568. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8069>
40. Kong W., He L., Richards E.J., Challa S., Xu C.X., Permeth-Wey J., Lancaster J.M., Coppola D., Sellers T.A., Djeu J.Y., Cheng J.Q. Upregulation of miRNA-155 promotes tumour angiogenesis by targeting VHL and is associated with poor prognosis and triple-negative breast cancer // *Oncogene.* – 2014. – Vol. 33 (6). – P. 679-689. <https://doi.org/10.1038/onc.2012.636>
41. Gaudet A.D., Fonken L.K., Gushchina L.V., Aubrecht T.G., Maurya S.K., Periasamy M., Nelson R.J., Popovich P.G. MiR-155 deletion in female mice prevents diet-induced obesity // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – Art. no. 22862. <https://doi.org/10.1038/srep22862>
42. Kurylowicz A. MicroRNAs in human adipose tissue physiology and dysfunction // *Cells.* – 2021. – Vol. 10 (12). – Art. no. 3342. <https://doi.org/10.3390/cells10123342>
43. Karkeni E., Astier J., Tourniaire F., El Abed M., Romier B., Gouranton E., Wan L., Borel P., Salles J., Walrand S., Ye J., Landrier J.F. Obesity-associated inflammation induces microRNA-155 expression in adipocytes and adipose tissue: outcome on adipocyte function // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101 (4). – P. 1615-1626. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3410>
44. Zhao W., Gupta A., Krawczyk J., Gupta S. The miR-17-92 cluster: Yin and Yang in human cancers // *Cancer Treat. Res. Commun.* – 2022. – Vol. 33. – Art. no. 100647. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2022.100647>
45. Chen S., Zhang Y., Kuzel T.M., Zhang B. Regulating tumor myeloid-derived suppressor cells by microRNAs // *Cancer Cell Microenviron.* – 2015. – Vol. 2 (1). – Art. no. e637. <https://doi.org/10.14800/ccm.637>

46. Yan S., Jia C., Quan L., Zhao L., Tian Y., Liu A. Significance of the microRNA-17-92 gene cluster expressed in B-cell non-Hodgkin's lymphoma // *Mol. Med. Rep.* – 2019. – Vol. 20 (3). – P. 2459-2467. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10448>

47. Hossain M.M., Sultana A., Barua D., Islam M.N., Gupta A., Gupta S. Differential expression, function and prognostic value of miR-17-92 cluster in ER-positive and triple-negative breast cancer // *Cancer Treat. Res. Commun.* – 2020. – Vol. 25. – Art. no. 100224. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2020.100224>

48. Koźniewski K., Wąsowski M., Jonas M.I., Lisik W., Jonas M., Binda A., Jaworski P., Tarnowski W., Noszczyk B., Puzianowska-Kuźnicka

M., Kuryłowicz A. Epigenetic regulation of estrogen receptor genes' expressions in adipose tissue in the course of obesity // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23 (11). – Art. no. 5989. <https://doi.org/10.3390/ijms23115989>

49. Egeland N.G., Jonsdottir K., Aure M.R., Sahlberg K., Kristensen V.N., Cronin-Fenton D., Skaland I., Gudlaugsson E., Baak J.P.A., Janssen E.A.M. MiR-18a and miR-18b are expressed in the stroma of oestrogen receptor alpha negative breast cancers // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20. – Art. no. 377. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06857-7>

50. Ostrand-Rosenberg S. Myeloid derived-suppressor cells: their role in cancer and obesity // *Curr. Opin. Immunol.* – 2018. – Vol. 51. – P. 68-75. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.03.007>

## АНДАТПА

# СЕМІЗДІКПЕН БАЙЛАНЫСТЫ СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ МИЕЛОИДТЫ СУПРЕССОРЛЫҚ ЖАСУШАЛАРДЫҢ (MDSC) БЕЛСЕНДІЛІГІН РЕТТЕУДЕГІ 223, 155 ЖӘНЕ 17~92 МИКРОРНҚ-ЛАРДЫҢ РӨЛІ

*А.В. Лушова*<sup>1,3</sup>, *С.А. Кан*<sup>1,3</sup>, *Н. Абдолла*<sup>1,2</sup>, *Ю.В. Перфильева*<sup>1,2</sup>, *Н.А. Омарбаева*<sup>4,5</sup>,  
*Ю.Р. Абдусаттарова*<sup>1</sup>, *В.О. Остапчук*<sup>6</sup>, *Е.О. Остапчук*<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>М.А. Айтхожин атындағы молекулярлық биология және биохимия институты, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Ұлттық биотехнология орталығы» ЖШС Алматы қаласындағы филиалы, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медициналық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup>«ЭКО Консалтинг» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Сүт безінің қатерлі ісігі (СБІ) бүкіл әлемде таралуының жоғары болуына байланысты өзекті жаһандық денсаулық мәселесі болып табылады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) мәліметтері бойынша, жыл сайын 2,3 миллионнан астам адамнан СБІ анықталады, сондай-ақ бүкіл әлемде әйелдердің қатерлі ісік ауруымен өлімінің басты себепшісі болып табылады. Семіздік сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупін арттыратыны белгілі және миелоидты супрессорлық жасушалар (MDSC) сүт безі қатерлі ісігінің де, семіздіктің де патогенезінде маңызды рөл атқарады. MDSC-тің негізгі функциясы тіңдерді қалпына келтіру және жараларды емдеу болып табылады, ол бақыланбайтын қабынудың алдын алуға және иммундық гомеостазды сақтауға көмектеседі. Дегенмен, созылмалы қабынудың ұзаруы MDSC-дің кеңеюіне және иммуносупрессиялық белсенділігінің жоғарылауына әкеледі. Семіздік кезіндегі сүт безі қатерлі ісігінің дамуының патологиялық процесі және осы процесіте индукцияланған MDSC рөлі молекулалық деңгейде әлі де аз зерттелген. Соңғы жылдары дүниежүзілік ғылыми қоғамдастықта микроРНҚ-ны зерттеуге олардың әртүрлі жасуша типтерінің әртүрлі биологиялық процесстеріндегі реттеуші рөліне байланысты үлкен қызығушылық пайда болды. Соңғы онжылдықта жүргізілген зерттеулер онкологиялық аурулардағы микроРНҚ және MDSC арасында өзара байланыстың болуын көрсетті.

**Зерттеудің мақсаты** – семіздікпен байланысты сүт безі қатерлі ісігінің дамуына және MDSC белсенділігіне микроРНҚ әсер ету механизмдерін ашу үшін мәліметтерді жинақтау.

**Әдістері:** Бұл жұмыс бойынша 2024 жылдың 7 маусымына дейінгі интернетте, Medline (PubMed) және Google Scholar дерекқорларындағы мәліметтерден «сүт безі ісігі» және/немесе «семіздік» және/немесе «MDSC» және/немесе «микроРНҚ» салаларындағы әдебиеттерге жан-жақтылы іздеу жүргізілді. Әдебиеттерді талдау нәтижесінде ең маңызды нысандар ретінде микроРНҚ-223, -155 және -17~92 таңдалды.

**Нәтижелері:** Шолуда негізгі сигналдық микроРНҚ-лардың (микроРНҚ-223, -155 және -17~92) экспрессиясының динамикасы, сондай-ақ олардың сүт безі қатерлі ісігінің, семіздіктің патогенезіндегі және MDSC белсенділігін реттеудегі рөлі туралы қазіргі уақытта қолда бар деректер ұсынылды. Сондай-ақ, микроРНҚ деректері арқылы семіздікпен байланысты сүт безі ісігі кезінде MDSC жасушасының екі бағытты реттеуші бойынша мәліметтер қортыланды.

**Қорытынды:** Әдебиет деректерін талдау нәтижелері бойынша микроРНҚ-223, -155 және -17~92 патологиялық метаболикалық бұзылудармен және MDSC функционалдық белсенділігінің бұзылуымен байланысты қатерлі ісіктің оның ішінде сүт безі ісігінің перспективалық диагностикалық және емдік биомаркерлері болуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** микроРНҚ, сүт безі қатерлі ісігі, семіздік, миелоидты супрессорлық жасушалар.

## ABSTRACT

# ROLE OF MICRORNAS 223, 155, AND 17~92 IN THE REGULATION OF MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS (MDSCS) IN THE PATHOGENESIS OF OBESITY-ASSOCIATED BREAST CANCER

*A.V. Lushova*<sup>1,3</sup>, *S.A. Kan*<sup>1,3</sup>, *N. Abdolla*<sup>1,2</sup>, *Y.V. Perflyeva*<sup>1,2</sup>, *N.A. Omarbayeva*<sup>4,5</sup>,  
*Y.R. Abdusattarova*<sup>1</sup>, *V.O. Ostapchuk*<sup>6</sup>, *Y.O. Ostapchuk*<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup>M.A. Aitkhozhin's Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Almaty Branch of the National Center for Biotechnology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup>«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty city, the Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup>«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NcJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup>ECO-Consulting LLC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Breast cancer (BC) is a pressing global health dilemma due to its high prevalence worldwide. According to the World Health Organization (WHO), more than 2.3 million cases of BC occur each year, and BC is the first leading cause of female cancer deaths globally. Evidence indicates that obesity increases the risk of developing BC, and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) play a significant role in the pathogenesis of both BC and obesity. The primary function of MDSCs is tissue repair and wound healing, which helps prevent uncontrolled

inflammation and maintain homeostasis as part of the immune response. However, MDSCs can be reprogrammed by pathological processes due to long-term tissue damage caused by chronic inflammation and cancer, leading to their prolonged expansion and enhanced immunosuppressive activity. The pathological process of obesity-associated and MDSC-associated BC progression remains poorly understood at the molecular level. There is considerable interest in studying microRNAs due to their regulatory roles in various biological processes in different cell types. Recent studies have begun to unravel the crosstalk between microRNAs and MDSCs in cancer.

**The study aimed to provide summarized data to reveal the mechanisms of influence of microRNAs on the activity of MDSC and the course of obesity-associated BC.**

**Methods:** We conducted a comprehensive literature search on the web and on Medline (PubMed) u Google Scholar databases until 7 June 2024 in areas “breast cancer” and/or “obesity” and/or “MDSC” and/or “microRNA.” Based on the literature analysis, microRNA-223, -155, and -17~92 were selected as the most significant objects.

**Results:** This review presents data on the expression dynamics of major signal microRNAs (microRNA-223, -155, and -17~92), focusing on their roles in the pathogenesis of BC, obesity, and MDSC regulation; we also summarized and discussed the regulation of MDSCs in the obesity-associated BC by microRNA-223, -155, and -17~92.

**Conclusion:** Based on the literature data analysis, miR-223, -155, and -17~92 may be promising diagnostic and therapeutic cancer biomarkers, including BC, associated with pathological metabolic disorders and impaired functional activity of MDSC.

**Keywords:** microRNA, breast cancer, obesity, myeloid-derived suppressor cells.

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** работа выполнена в рамках проекта AP19575254 «Влияние мелатонина на фенотипические и функциональные характеристики миелоидных супрессорных клеток в модели ожирения в сочетании с нарушением циркадных ритмов», финансируемого Министерством науки и высшего образования Республики Казахстан.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Лушова А.В., Остапчук Е.О., Абдолла Н.; научный дизайн – Лушова А.В.; исполнение заявленного научного исследования – Лушова А.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Остапчук Е.О., Перфильева Ю.В., Омарбаева Н.А., Остапчук В.О., Абдусаттарова Ю.Р.; создание научной статьи – Лушова А.В., Кан С.А.

**Сведения об авторах:**

**Лушова А.В.** – Ph.D-докторант, МНС лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: anzhelika.lushova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-3816-8370;

**Кан С.А.** – Ph.D-докторант, МНС лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: kan\_sofiya@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1876-6878;

**Абдолла Н.** – PhD, зав. лабораторией молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: nurshat777@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4769-7824;

**Перфильева Ю.В.** – Ph.D, асс. проф., ВНС лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: ulya2005@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6803-0773;

**Омарбаева Н.А.** – врач-онколог Центра опухолей молочной железы, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», ассистент кафедры онкологии НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051307339, e-mail: nazgulek87@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5500-1495;

**Абдусаттарова Ю.Р.** – магистр, лаборант лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: yulduz2000a@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1747-2085;

**Остапчук В.О.** – магистр, научный сотрудник ТОО «ЭКО Консалтинг», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272696742, e-mail: vital\_bc86@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-4649-5774;

**Остапчук Е.О. (корреспондирующий автор)** – Ph.D, асс. проф., ВНС лаборатории молекулярной иммунологии и иммунобиотехнологии, Институт молекулярной биологии и биохимии имени М.А. Айтхожина, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272937092, e-mail: katyostapchuk@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3771-423X.

**Адрес для корреспонденции:** Остапчук Е.О., Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина КН МОН РК, ул. Досмухамедова 86, г.Алматы 050012, Казахстан.

# SIMULTANEOUS SURGICAL MANAGEMENT OF HEART DISEASES AND KIDNEY CANCER: A CASE SERIES

A.M. ABDIKARIMOV<sup>1</sup>, A.N. NURZHIGITOVA<sup>2</sup>, A.M. BASHABAYEV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«National Scientific Medical Center» JSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«Nazarbayev University School of Medicine» AOE, the Republic of Kazakhstan

## ABSTRACT

**Relevance:** Renal cell carcinoma (RCC), the most common type of kidney cancer, poses a significant health burden worldwide. Despite advancements in diagnostic techniques and treatment modalities, RCC remains a formidable challenge due to its heterogeneous nature, varied clinical presentations, and complex molecular landscape. Understanding the intricacies of RCC is crucial for improving patient outcomes, optimizing therapeutic strategies, and advancing personalized medicine approaches.

**The study aimed to** investigate the feasibility and outcomes of simultaneous surgeries in patients with kidney cancers and heart diseases, aiming to address the current centralization of specialized care.

**Methods:** The authors evaluated and analyzed five cases of simultaneous surgeries performed at the National Scientific Medical Center (Astana, Kazakhstan) from January 2012 to December 2023. Each case provides unique insights into the diagnostic challenges, treatment dilemmas, and long-term outcomes associated with RCC.

**Results:** From January 2012 to December 2023, we evaluated and analyzed 5 cases of simultaneous surgeries at the National Scientific Medical Center, Astana. Each case offers unique insights into the diagnostic challenges, treatment dilemmas, and long-term outcomes associated with RCC.

**Conclusion:** Simultaneous surgeries for RCC and concomitant diseases represent a viable approach to optimize patient care and streamline treatment. These cases demonstrate the successful management of RCC alongside various comorbidities, highlighting the importance of multidisciplinary collaboration and careful surgical planning. By addressing multiple conditions in a single procedure, simultaneous surgeries offer a promising strategy to improve outcomes and enhance patient satisfaction in managing RCC.

**Keywords:** kidney, cancer, heart, ischemic, aortic valve, simultaneous surgery.

**Introduction:** Kidney cancer ranks sixth among male cancers and accounts for 5% of all cancer cases. It is also the tenth most prevalent malignancy in women and the source of 3% of malignancies [1]. The lungs, liver, brain, bone, and adrenal glands are the organs most commonly afflicted, and it has a significant propensity to spread. Early detection of RCC is essential for patient treatment and decreasing death rates. Nevertheless, the best methods and techniques for screening have not yet been determined.

Selecting the most effective therapy strategy is essential to enhancing the prognosis of RCC patients [1]. There have been documented cases of late metastases from RCC in the literature, occurring even decades following the initial tumor's potentially curative surgical resection; around one in three RCC patients eventually develop distant metastases [2].

Localized Kidney cancer is potentially curable by surgery alone (i.e., stage I–III), though recurrence is seen in 3%–30% depending on the stage. It has been estimated that 4–10% of individuals undergoing nephrectomy to treat cancer have a direct extension of RCC into the inferior vena cava (IVC). Kidney cancer often coexists with other medical conditions, presenting challenges in treatment planning. Tumor thrombi can extend into the right atrium in 0.3–1% of patients with RCC [3].

**The study aimed to** investigate the feasibility and outcomes of simultaneous surgeries in patients with kidney

cancers and heart diseases, aiming to address the current centralization of specialized care.

Moreover, by publishing this article, we want to emphasize the possibility of performing simultaneous surgery, which should be a part of the daily surgical plan in hospitals to benefit our patients.

**Materials and Methods:** The study was conducted at the National Scientific Medical Center in Astana, Kazakhstan, from January 2012 to July 2023. A total of 5 simultaneous surgeries were performed during this timeframe. The retrospective analysis involved thoroughly examining the patient's medical records to ascertain crucial data points, including the type of surgical procedure, operation duration, intraoperative complications, intensive care unit (ICU) stay, and postoperative recovery period. Survival analysis was conducted using the Kaplan-Meier method, with the date of surgical intervention as the starting point and the date of death or the last observation as the endpoint. This statistical approach facilitated the estimation of cumulative survival probabilities over the designated follow-up period.

Ethical approval for this retrospective study was obtained from the institutional review board of the National Scientific Medical Center, Astana, ensuring adherence to ethical standards and patient confidentiality protocols. Data analysis was conducted using appropriate statistical software, and descriptive statistics were employed to

summarize patient characteristics, surgical outcomes, and long-term survival probabilities.

**Results:** Simultaneous surgeries for kidney conditions and heart diseases resulted in successful outcomes across all five cases. Before the surgery, the radiologic diagnosis of kidney cancer was based on computed tomography of the abdominal segment with intravenous contrast. The date of hospitalization, date of surgery, type of simul-

taneous surgeries performed, duration of the operation, intraoperative complications, transfusions, and amount of bleeding are shown below in Table 1. Table 2 contains post-op data about ICU length of stay, any complications, histology results, and date of discharge. Each patient underwent complex procedures addressing RCC and accompanying medical conditions, with satisfactory postoperative courses and no significant complications.

**Table 1 – Major case findings**

Case no.	Date of hospitalization (1) and date of surgery (2)	Type of surgery	CPB or Off-pump	Duration of surgery (minutes)	Intraoperative complications	Blood transfusions	Intraoperative bleeding (mL)
1	1. 22.01.2012 2. 25.01.2012	1. CABG – 4 vessels, AVP with biological prosthesis 2. Laparoscopic radical right nephroureterectomy	CPB	470	Bleeding	During surgery: FFP – 1800 mL; RBC – 750 mL Day 1 post-op: eH67FFP – 1200 mL; RBC – 670 mL; Platelet – 250 mL; Cryoprecipitate – 40 mL.	1000
2	1. 15.01.2020 2. 21.01.2020	1. CABG – 3 vessels, 2. Laparoscopic radical left nephroureterectomy	CPB	330	No	FFP – 4 doses	250
3	1. 09.09.2020 2. 14.09.2020	1. CABG – 1 vessel 2. Open radical right nephroureterectomy	Off-pump	220	No	RBC – 2 doses	100
4	1. 08.02.2023 2. 20.02.2023	1. Suture annuloplasty of the tricuspid valve Right atrial myxomectomy 2. Laparoscopic radical right nephroureterectomy	CPB	310	No	Before surgery – 2 doses of RBC After surgery – 3 doses of RBC	30
5	1. 26.06.2023 2. 29.06.2023	1. CABG – 3 vessels 2. Laparoscopic left radical nephroureterectomy with resection of the left ureter orifice.	CPB	390	No	RBC – 1 dose	250

Notes: CBP – cardiopulmonary bypass; CABG – coronary artery bypass grafting; AVP – aortic valve prosthesis; FFP – fresh frozen plasma; RBC – red blood cells

**Table 2 – Major post-op findings**

Case no.	ICU stay (days)	Postoperative complications	Histology results	Date of discharge
1	3	No	Renal cell carcinoma	01.02.2012
2	4	No	Renal cell carcinoma	29.01.2020
3	4	No	Renal cell carcinoma	25.09.2020
4	3	No	Renal cell carcinoma	01.03.2023
5	5	Acute renal failure of mixed origin (prerenal, renal tubulointerstitial nephritis) stage 2 according to KDIGO (2012) Oliguria. Chronic pyelonephritis, latent course.	Carbuncle of the kidney. Purulent ureteritis, paranephritis.	10.07.2023

#### Case 1

A 61-year-old male with clinical stage I right kidney cancer and ischemic heart disease (IHD) undergoes coronary artery bypass grafting (CABG) and aortic valve replacement alongside laparoscopic right-sided radical nephrectomy. Despite the complexity of the procedure and aortic valve stenosis, the operation was completed successfully in 470 minutes. The intraoperative bleeding was successfully managed by transfusion of plasma and red blood cell components. The patient spent 3 days in the ICU and then discharged 7 days post-op, without any postoperative complications, highlighting the feasibility of addressing multiple conditions in a single surgery.

#### Case 2

A 70-year-old man with stage 1 left kidney cancer and severe coronary artery disease underwent simultaneous CABG and left-sided laparoscopic nephroureterectomy. The duration of the operation was 330 minutes, and de-

spite the patient's elderly age, the postoperative course was uneventful, and the patient was discharged without issues, emphasizing the safety of concurrent interventions in elderly patients with comorbidities. Following histological examination, the patient was diagnosed with cancer of the left kidney pT1M0N0, StI, R0.

#### Case 3

A 68-year-old woman diagnosed with stage I right kidney cancer and coronary artery disease undergoes internal mammary artery bypass surgery and right-sided radical nephroureterectomy simultaneously. Due to utilizing the off-pump technique, the operation time was shortened to 220 minutes. However, due to a tumor >10 cm, the patient has proposed a laparotomy. The patient was discharged without any postoperative complications, underscoring the feasibility of simultaneous surgeries even in elderly female patients. The postoperative diagnosis was cancer of the right kidney pT2N0M0, St II.

#### Case 4

A 60-year-old man diagnosed with stage 3 right kidney carcinoma presents with a concomitant myxoma in the right atrium and tricuspid insufficiency grade 2. Simultaneous procedures include tricuspid valve annuloplasty, myomectomy, and laparoscopic radical nephroureterectomy. Due to preoperative anemia, the patient received 2 doses of RBC pre-op and 3 doses during the operation. The operation lasted 310 minutes, and he was discharged without postoperative complications, showcasing the safety and efficacy of combined surgeries. The postoperative diagnosis was cancer of the left kidney pT3aN0M0 StIII.

#### Case 5

A 67-year-old man was admitted to the hospital with suspected cancer of the left kidney and IHD. Simultaneous surgery was performed without complications. However, in the postoperative period, the patient developed acute renal failure of mixed origin (prerenal, tubulointerstitial renal nephritis) stage 2, according to KDIGO (2012). Oliguria. The patient had 4 hemodialysis sessions, and despite this, the patient was discharged in satisfactory condition. Histologic examination revealed a carbuncle of the left kidney. This case was included in the analysis since the patient was initially suspected of kidney cancer and managed for cancer.

**Discussion:** The simultaneous surgeries in this case series highlight the complexity of managing renal cell carcinoma (RCC) alongside concomitant diseases. These cases underscore the importance of a multidisciplinary approach to treatment and the need for careful preoperative evaluation and planning to ensure optimal outcomes for patients with RCC and comorbid conditions.

In one case series, the authors discuss the role of cytoreductive nephrectomy following immunotherapy-based treatment in metastatic RCC. While the focus of their study differs from ours, it emphasizes the evolving landscape of RCC management and the importance of considering various treatment modalities in different clinical scenarios [4]. Another study explores rare metastatic sites of RCC, further highlighting the diverse presentations and challenges encountered in managing advanced disease [5].

Furthermore, the cases presented in our series align with findings from previous literature regarding the epidemiology and risk factors associated with RCC. Paglino et al. [1] provide insights into RCC's epidemiology and molecular epidemiology, emphasizing the importance of understanding the underlying mechanisms driving tumor development and progression.

The management of patients with heart disease and renal cancer presents a dilemma for physicians. Namely, which one to treat first. Both conditions carry high risks for patients. Given the elderly age of the patients and many comorbidities, performing surgery in 2 stages may entail a high risk of complications and mortality. A simultaneous surgery can reduce risks since a patient can decide long for the next surgery, resulting in a worsening condition and disease progression. A simultaneous surgery allows for avoiding tumor progression in the interstage period by performing early radical intervention on neoplasms and reducing the hospital stay.

Simultaneous operations have several benefits: shorter hospital stay, a single postoperative recovery period, lower stress level, and time-saving for the patient because preoperative preparation will be required only once. However, simultaneous operations also carry risks and disadvantages that should be discussed with the patient: increased surgery duration, prolonged anesthesia time, higher risk of bleeding, and wound infection.

Consequently, there may be additional requirements for the patient's health. Another disadvantage includes the fact that the area of surgical intervention becomes bigger, which may lead to increased pain after surgery and subsequently require more analgesics. We will have to consider all these criteria while preparing for the operation.

Kazakhstan is a developing country with a large rural population. Early detection of both diseases is currently problematic. The case series by Setia and Kedan [6] showcases the utility of point-of-care ultrasound in detecting RCC in the ambulatory setting, highlighting the importance of early diagnosis and intervention. This aligns with the principle of early detection and timely treatment emphasized in our cases, as prompt recognition of RCC allows for timely surgical intervention and improved outcomes.

The case report by Filomena et al. [3] parallels one of the presented cases of simultaneous surgical management of RCC and severe coronary artery disease with atrial thrombotic extension. Their experience underscores the feasibility and safety of concurrently addressing multiple conditions, further supporting our case series findings.

This year, in another case series [7], simultaneous surgeries for coexisting cardiac and non-cardiac pathologies were evaluated in terms of the feasibility of treatment. The paper above included a wide variety of diseases, such as benign and malignant tumors of the abdomen and thorax with concomitant heart pathologies. Compared to the other paper, this article focuses on the safety of simultaneous surgery on the heart and kidney without any major complications.

Since cardiopulmonary bypass (CPB), used in heart operations, can cause acute kidney injury (AKI) in 18.2 to 30% of patients [8], one of the major challenges for surgeons and anesthesiologists is preventing and managing AKI as a possible complication. In this paper, one out of five reviewed patients developed postoperative AKI, which eventually required hemodialysis. Fortunately, the patient's kidney function recovered. A cardiac surgeon should always be aware of AKI when using CPB in surgery. In simultaneous surgery for the heart and kidney, the possibility of AKI should always be considered in preoperative assessment and preparation. Simultaneous surgeries require great preparation and a multimodal approach to ensure it is safe and beneficial for the patient.

The presented case series contributes to the growing literature on managing RCC with concomitant heart diseases. By highlighting the feasibility and outcomes of simultaneous surgeries in complex clinical scenarios, this study emphasizes the importance of tailored treatment approaches and collaborative care in optimizing outcomes

for patients with RCC and heart diseases. Further research and collaboration are warranted to refine treatment strategies and improve patient outcomes in this challenging patient population.

**Conclusion:** The presented cases demonstrate successful simultaneous interventions and favorable postoperative courses, proving the feasibility and safety of simultaneous surgeries for RCC and concomitant diseases. Despite complex procedures and multiple comorbidities, all patients had favorable postoperative outcomes, underscoring the importance of multidisciplinary collaboration and meticulous surgical planning in optimizing patient care for RCC and accompanying medical conditions.

### References

1. Paglino C., Imarisio I., Rovereto B. *Epidemiology, molecular epidemiology, and risk factors for renal cell carcinoma* // *Oncol. Rev.* – 2011. – Vol. 1(2). – P. 120-127. <https://doi.org/10.4081/146>
2. Bianchi M., Sun M., Jeldres C., Shariat S.F., Trinh Q.D., Briganti A., Tian Z., Schmitges J., Graefen M., Perrotte P., Menon M., Montorsi F., Karakiewicz P.I. *Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis* // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23(4). – P. 973-980. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr362>

3. Filomena G.B., Marino F., Scarciglia E., Russo P., Fantasia F., Bientinesi R., Ragonese M., Foschi N., Gulino G., Sacco E., Racioppi M. *Simultaneous surgical management of renal cancer with atrial thrombotic extension and severe chronic coronary artery disease: a case report* // *J. Med. Case Rep.* – 2023. – Vol. 17(1). – Art. no. 543. <https://doi.org/10.1186/s13256-023-04292-3>

4. Dawsey S.J., Campbell S.C., Ornstein M.C. *Cytoreductive Nephrectomy Following Immunotherapy-Based Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Case Series and Review of Current Literature* // *Curr. Oncol.* – 2021. – Vol. 28(3). – P. 1921-1926. <https://doi.org/10.3390/curronc128030178>

5. Singla A., Sharma U., Makkar A., Masood P.F., Goel H.K., Sood R., Ahuja A., Singh R. *Rare metastatic sites of renal cell carcinoma: a case series* // *Pan. Afr. Med. J.* – 2022. – Vol. 42. – Art. no. 26. <https://doi.org/10.11604/pamj.2022.42.26.33578>

6. Setia G., Kedan I. *Case Series of Bedside Renal Cell Carcinoma Detected by Point-of-Care Ultrasound in the Ambulatory Setting* // *J. Prim. Care Community Health.* – 2020. Vol. 11. – Art. no. 2150132720916279. <https://doi.org/10.1177/2150132720916279>

7. Abdikarimov A., Bekenova A., Nurmakhan N., Shayakhmetov Y., Tuganbekov T. *Simultaneous surgery for coexisting heart disease and non-cardiac malignancy: assessment of feasibility in case series* // *J. Surg. Case Rep.* – 2024. – Vol. 2024 (5). – Art. no. rjae340. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjae340>

8. Liu D., Liu B., Liang Z., Yang Z., Ma F., Yang Y., Hu W. *Acute Kidney Injury following Cardiopulmonary Bypass: A Challenging Picture* // *Oxidative Med. Cell. Longevity.* – 2021. – Art. no. 8873581. <https://doi.org/10.1155/2021/8873581>

## АНДАТПА

### ЖҮРЕК АУРУЛАРЫ МЕН БҮЙРЕК ҚАТЕРЛІ ІСІГІН БІР МЕЗГІЛДЕ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЛАР СЕРИЯСЫ

А.М. Абдиқаримов<sup>1</sup>, А.Н. Нуржігітова<sup>2</sup>, А.М. Башабаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;  
<sup>2</sup>«Назарбаев Университетінің Медицина мектебі» ДББҰ, Астана, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Бүйрек қатерлі ісігінің ең көп таралған түрі болып табылатын бүйрек жасушалық карциномасы (БЖК) бүкіл әлемде денсаулыққа айтарлықтай ауыртпалық түсіреді. Диагностикалық әдістер мен емдеу әдістеріндегі жетістіктерге қарамастан, БЖК гетерогенді табиғатына, әртүрлі клиникалық көріністеріне және күрделі молекулалық ландшафтына байланысты күрделі мәселе болып қала береді. БЖК күрделілігін түсіну пациенттердің нәтижелерін жақсарту, терапевтік стратегияларды оңтайландыру және жекелендірілген медицина тәсілдерін ілгерілету үшін өте маңызды.

**Зерттеудің мақсаты** – бұл жағдайлық зерттеу мамандандырылған көмектің қазіргі орталықтандырылуын шешуге бағытталған бүйрек ісігі және жүрек аурулары бар науқастарға бір мезгілде хирургиялық араласудың мүмкіндігі мен нәтижелерін зерттейді.

**Әдістері:** 2012 жылдың қаңтарынан 2023 жылдың желтоқсанына дейін біз Астана қаласында Ұлттық Ғылыми Медициналық Орталықта бір мезгілде жасалған оталардың 5 жағдайын бағалап, талдадық. Әрбір жағдай диагностикалық қиындықтарға, емдеу дилеммаларына және БЖК-мен байланысты ұзақ мерзімді нәтижелерге бірегей түсінік береді.

**Нәтижелері:** 5 науқастың 1-інде операция кезінде, 1-інде операциядан кейінгі кезеңде асқынулар болған. Барлық науқастар қанағаттанарлық жағдайда шығарылды.

**Қорытынды:** БЖК және жүрек ауруларына бір мезгілде жасалатын операциялар пациенттерге күтім көрсетуді оңтайландыру және емдеуді жеңілдетудің тиімді әдісі болып табылады. Бұл жағдайлар понаралық ынтымақтастық пен мұқият хирургиялық жоспарлаудың маңыздылығымен қатар, әртүрлі ілеспелі аурулармен бірге БЖК-ның сәтті басқарылуын көрсетеді. Бір процедурада бірнеше жағдайды қарастыратын бір мезгілде жасалатын операциялар нәтижелерді жақсартудың және пациенттердің БЖК-ның еміне қанағаттануының перспективасы стратегиясы болып табылады.

**Түйінді сөздер:** бүйрек, қатерлі ісік, жүрек, жүрек ишемиясы, қолқа қақпақшасы, симульанды ота.

## АННОТАЦИЯ

### ОДНОВРЕМЕННОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА И РАКА ПОЧКИ: СЕРИЯ СЛУЧАЕВ

А.М. Абдиқаримов<sup>1</sup>, А.Н. Нуржігітова<sup>2</sup>, А.М. Башабаев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>АО «Национальный Научный Медицинский Центр», Астана, Республика Казахстан;  
<sup>2</sup>АО «Школа Медицины Назарбаев Университет», Астана, Республика Казахстан

**Актуальность:** Почечно-клеточный рак (ПКР), наиболее распространенный тип рака почки, представляет серьезную угрозу для здоровья во всем мире. Несмотря на достижения в диагностических методах и методах лечения, ПКР остается серьезной проблемой из-за его гетерогенной природы, разнообразных клинических проявлений и сложного молекулярного ландшафта. Понимание тонкостей ПКР имеет решающее значение для улучшения результатов лечения пациентов, оптимизации терапевтических стратегий и продвижения подходов персонализированной медицины.

**Цель исследования:** в этом тематическом исследовании рассматриваются возможности и результаты одновременных операций у пациентов с раком почки и заболеваниями сердца, направленные на решение проблемы нынешней централизации специализированной помощи.

**Методы:** В период с января 2012 по декабрь 2023 года мы оценили и проанализировали 5 случаев одновременных операций в Национальном научном медицинском центре в Астане. Каждый случай дает уникальную информацию о диагностических трудностях, дилеммах лечения и отдаленных результатах, связанных с ПКР.

**Результаты:** Из 5 пациентов у 1 возникло интраоперационное осложнение и у 1 возникло осложнение в послеоперационном периоде. Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии.

**Заключение:** Симультанные операции по поводу ПКР и заболеваний сердца представляют собой эффективный подход к оптимизации ухода за пациентами и рационализации лечения. Эти случаи демонстрируют успешное ведение ПКР наряду с различными сопутствующими заболеваниями, подчеркивая важность междисциплинарного сотрудничества и тщательного планирования операции. Одновременные операции, направленные на устранение нескольких состояний в рамках одной процедуры, являются многообещающей стратегией улучшения результатов и повышения удовлетворенности пациентов с ПКР.

**Ключевые слова:** рак, почки, сердце, ишемическая болезнь сердца, аортальный клапан, одномоментные операции.

---

**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, study design, and execution of the study – Abdikarimov A.M.; interpretation of the study – Abdikarimov A.M., Nurzhigitova A.N., Bashabayev A.M.; preparation of the manuscript – Nurzhigitova A.N., Bashabayev A.M.

**Authors' data:**

**Abdikarimov A.M. (corresponding author)** – Head of the Thoracic and General Surgery Department, National Scientific Medical Center JSC, Astana, Kazakhstan, tel. +77055003136, e-mail: a.abdikarimov@nnmc.kz, ORCID ID: 0009-0000-0954-896X;

**Nurzhigitova A.N.** – General surgery resident, Nazarbayev University School of Medicine, Astana, Kazakhstan, tel. +77775020200, e-mail: ayazhan.nurzhigitova@nu.edu.kz, ORCID ID: 0009-0001-0359-1307;

**Bashabayev A.M.** – General surgery resident, Nazarbayev University School of Medicine, Astana, Kazakhstan, tel. +77772041700, e-mail: abashabayev@gmail.com, ORCID ID: 0009-0004-1874-2405.

**Address for correspondence:** Abdikarimov A.M., National Scientific Medical Center, Abylay Khan Ave. 42, Astana 020000, the Republic of Kazakhstan.

# THE RESULTS OF THE COMPLEX THERAPY OF HEMOBLASTOSES WITH COVID-19: SINGLE-CENTER EXPERIENCE AT THE CVI-1 DEPARTMENT OF THE NATIONAL RESEARCH ONCOLOGY CENTER (ASTANA, KAZAKHSTAN)

R. VILDANOVA<sup>1</sup>, A. MUKAZHANOV<sup>1</sup>, V. KEMAYKIN<sup>1</sup>, A. KARABEKOV<sup>1</sup>,  
J. SAPARBAY<sup>1</sup>, Z. KHAMITOVA<sup>1</sup>, Z. KUANYSH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Research Oncology Center LLP, Astana, the Republic of Kazakhstan

## ABSTRACT

**Relevance:** The SARS-Cov2 pandemic caused an unparalleled health crisis that directly affected the course and treatment of patients with hemoblastosis. Hematologists faced an extraordinarily challenging situation due to the administered chemotherapy along with the treatment of the concomitant infectious pathology of coronavirus infection (CVI). However, there were no clear recommendations and approved protocols for diagnosis and treatment for this category of patients for the described period. Patients with hematological malignancies are generally more susceptible to infections due to immunosuppression caused by their disease and the deteriorating effect of treatment on the immune system.

**The study aimed to** investigate and analyze the impact of the SARS-Cov-2 viral infection on mortality from oncohematological diseases.

**Methods:** Data for the retrospective cohort study was obtained from patient electronic medical records. CVI was confirmed by a positive PCR test for SARS-Cov-2 RNA and chest computed tomography. All patients underwent a determination of the disease status at the time of admission to the department. Further, the therapy performed was estimated, and a descriptive analysis of the treatment results was carried out.

**Results:** From July 2020 to July 2021, 56 patients with hemoblastosis and hematopoietic depression with concomitant CVI were treated in the CVI-1 department of the National Research Oncology Center (Astana, Kazakhstan). During this period, 2 patients died, and the mortality rate was 3.6%, while at the specialized hematology department, the mortality rate in 2020 amounted to 2.9% (26 deaths per 904 patients).

**Conclusion:** Our department's results conclude that without systemic antitumor therapy for hemoblastosis and achieving remission, the treatment of infectious complications will be ineffective. SARS-CoV-2 infection during or after systemic anticancer therapy does not dramatically affect mortality from COVID-19.

**Keywords:** hemoblastosis, COVID-19, prognosis, oncohematology, mortality, myeloma, leukemia.

**Introduction:** The COVID-19 pandemic caused an unparalleled health crisis that directly affected the course and treatment of patients with hemoblastosis. Hematologists faced an extraordinarily challenging situation due to the administered chemotherapy along with the treatment of concomitant infectious pathology of coronavirus infection (CVI). However, there were no clear recommendations and approved protocols for diagnosis and treatment for this category of patients for the described period [1-4].

Patients with hematological malignancies are more susceptible to the virus [5-6] due to the secondary immunodeficiency that appears against the disease and the deteriorating effect of treatment. These patients have a more aggressive course of viral infection [7-9].

According to international experience, patients with COVID-19 were transferred to a hospital for infectious disorders, with chemotherapy being suspended for an indefinite period, which resulted in a detrimental impact on the prognosis [10-11]. Given the spread of CVI in the Republic of Kazakhstan, also among patients with hemoblas-

oses, the management of the National Research Oncology Center (NROC, Astana, Kazakhstan) proposed to the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan to open a specialized department at NROC for patients with oncohematological diseases and concomitant COVID-19. In July 2020 in Astana, the only infectious disease department in the Republic of Kazakhstan was deployed to receive oncohematological patients with CVI who needed treatment for the underlying disease and concomitant infectious pathology by a multidisciplinary group of hematologists, infectious disease specialists, and resuscitators. In this study, the impact of the COVID-19 virus on the course and prognosis of oncohematological diseases was analyzed by simultaneously prescribing chemotherapy and treating the infectious pathology of COVID-19.

**The study aimed to** investigate and analyze the impact of the SARS-Cov-2 viral infection on mortality from oncohematological diseases.

**Materials and Methods:** Patient data were taken from their electronic medical records and analyzed retrospectively. The NROC Local Ethics Committee approved the

study (Minutes No. 18 of 01/25/2023). The study included patients of both sexes over 18 years of age with confirmed oncohematological diseases and concomitant coronavirus infection. Concomitant CVI was confirmed by a positive PCR test for detecting SARS-Cov-2 RNA and chest computed tomography. All patients included in the study were assessed for their disease status at admission to the department (debut/remission/relapse). Descriptive statistics were used to summarize the patient demographic and clinical characteristics. Percentages were calculated; the number and percentage of patients in each category demonstrated the distribution of categorical variables such as gender, diagnosis, and disease status.

**Results:** For the period from July 2020 to July 2021, 56 patients with hemoblastosis and hematopoietic depression with concomitant CVI were treated in the CVI-1 department of NROC. The patients were aged 18 to 66 years when contracting CVI. The distribution by gender was even: 27 women vs 29 men.

Among 56 patients, there were 9 patients with multiple myeloma (MM), 9 patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), 2 with myelodysplastic syndrome (MDS), 28 with acute myeloid leukemia (AML), 3 with chronic myeloid leukemia (CML), 2 with Hodgkin's lymphoma (HL), 3 with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). There were 14 patients with "Debut" hemoblastosis (ALL-1; AML-10; MDS-1, DLBCL-1, CML-1); all patients with AML and ALL underwent induction courses of chemotherapy. Regarding the disease status, 14 patients had the onset of hemoblastosis, 35 patients had remission status, and 7 patients had a progression or relapse. In general, responses to the therapy for hemoblastosis were achieved regardless of an infectious pathology and were comparable to patients treated without COVID-19. Complications were similar to post-chemotherapy cycle complications in patients without concomitant CVI and included oral mucositis, febrile neutropenia, probable invasive pulmonary aspergillosis, and bilateral hydrothorax.

Patients were treated for the underlying disease and therapy for concomitant infectious pathology. For CVI therapy, patients received glucocorticoid therapy with dexamethasone, anticoagulant therapy with Enoxaparin sodium or heparin, and oxygen therapy [12].

To assess the impact of COVID-19 on hospital mortality, we compared the mortality rates at the CVI department and our Center's specialized Hematology Department in 2020 (Table 1). This comparison suggests that COVID-19 did not significantly affect hospital mortality among patients with oncohematological diseases treated in the CVI department. However, further investigation with larger patient cohorts and consideration of additional factors like disease stage and specific diagnoses is required to support these findings.

**Table 1 – Mortality rates among oncohematological patients at NROC (July 2020 – July 2021)**

Department	Sample Size	Mortality Rate
CVI Department (SARS-Cov-2 positive)	56	3.6%
Specialized Hematology Department	904	2.9%

A chi-square test to compare mortality rates between the departments yielded a chi-square value of 0.0865 (df=1, p<0.05), indicating no statistically significant dif-

ference between the mortality rates in the two departments. Therefore, SARS-CoV-2 infection during or after systemic anticancer therapy does not dramatically affect mortality from COVID-19 in patients with oncohematological diseases.

**Discussion:** The study shows that patients with blood cancers had a higher mortality rate from coronavirus infection. This prompted the oncology communities in different countries to recommend changing the treatment regimens for cancer patients and, if possible, reducing the risk of infection in hospitals or postponing treatment.

It was evidenced in the study conducted by researchers from the Specialized Oncology Center of Spain (Barcelona) for adult patients with 26 beds: "The Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran I Reynals," in the first months of the pandemic (13/12/2020-12/04/2020). They noted that hematological cancer patients have a higher mortality rate compared with non-immunocompromised patients. The inpatient mortality rate was 46%, and only 1 patient out of 12 recovered. There was also a decrease in initial visits by 55% and a delay in chemotherapy courses by 19%. Higher mortality was observed in individuals over 70 years of age and at D-dimer levels  $\geq 900$  mcg/L (p= 0.04). In conclusion, it was stated that the COVID-19 pandemic is associated with increased mortality in hematological patients [13].

However, accumulated data and analysis of a larger number of patients showed that such results were obtained largely due to the congestion of multidisciplinary hospitals and comorbidities in these patients, which determined the overall severity of the condition. In cases where anti-epidemic measures were correctly organized in a specialized hospital, the coronavirus infection did not dramatically affect the course of the oncological process, and there was no need to change the treatment tactics. Now, oncologists recommend not to postpone cancer treatment in most cases [14].

In July 2020, the Hospital Universitario de Burgos researchers determined that the epidemiological behavior of community-acquired respiratory viruses among cancer patients is similar to the general population's behavior. Cancer patients appear to carry a higher risk of severe events. However, among patients suffering from hematological diseases, no increase in COVID-19 infections was observed [13, 15].

According to the results of complex therapy of patients with hemoblastoses and hematopoietic depressions with infectious pathology in the CVI department of LLP NROC, in the course of treatment, we managed to avoid relapses or progression of the underlying disease, due to the timely start of treatment of the underlying disease.

Moreover, patients with the debut of an oncohematological disease were administered a course of chemotherapy on time since untimely started chemotherapy significantly worsens the prognosis of these patients.

Over the entire period of functioning of the CVI department, 2 patients were deceased, and the mortality rate was 3.6%, while in the specialized hematology department, the mortality rate in 2020 amounted to 2.9%. Patients of oncohematology departments No. 1 and No. 2 received the analogous treatment as the CVI department patients with the same nosologies but without additional treatment for COVID-19 infection.

**Conclusion:** During the working period (July 2020 - July 2021) of the infectious diseases department established for the treatment of patients with oncohematological diseases based on LLP "NROC," it was determined that there is no need to postpone the treatment of blood cancers (chemotherapy) against the backdrop of COVID-19, as this may worsen treatment prognosis. Furthermore, analysis of the outcomes showed the effectiveness of the early appointment of pathogenetic therapy for coronavirus infection (glucocorticosteroids, anticoagulants, oxygenation), which made it possible to achieve certain success.

Despite the conflicting world data, based on our department's results, it can be concluded that without systemic antitumor therapy for hemoblastosis and achieving remission, the treatment of infectious complications will be ineffective. Finally, contracting SARS-CoV-2 during or after completion of systemic anticancer therapy does not dramatically affect mortality from COVID-19. However, these results are limited due to the small sizes of both groups and require further investigation. Due to typically low survival among hematology patients, collecting a sizeable cohort within a single center remains exceptionally challenging.

#### References:

1. Curigliano G., Banerjee S., Cervantes A., Garassino M.C., Garrido P., Girard N., Haanen J., Jordan K., Lordick F., Machiels J.P., Michielin O. *Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus* // *Ann. Oncol.* – 2020. – Т. 31, № 10. – С. 1320-1335. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.010>
2. da Silva J.L., de Souza B.S.W., de Albuquerque L.Z., Aleixo S.B., Resende G.A.D.S., de Oliveira D.G.B., Dos Santos E.N., Nogueira-Rodrigues A., Clara R.O., Gavi M.F.D., Mota A. C. A., de Lima V. C. C., Rosa D. D., Munhoz R. R., Morbeck I. A. P., Gelatti A. C. Z., Mathias C.M.C., & de Melo A.C. *Factors influencing COVID-19 mortality among cancer patients: A Brazilian multi-institutional study* // *PloS one.* – 2023. – Vol. 18 (12). – Art. no. e0295597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295597>
3. Kareff S. A., Khan A., Barreto-Coelho P., Iyer S. G., Pico B., Stanchina M., Dutcher G., Monteiro de Oliveira Novaes J., Nallaganula A., & Lopes G. *Prevalence and Outcomes of COVID-19 among Hematology/Oncology Patients and Providers of a Community-Facing Health System during the B.1.1.529 ("Omicron") SARS-CoV-2 Variant Wave* // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14 (19). – Art. no. 4629. <https://doi.org/10.3390/cancers14194629>
4. Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых: Клинический протокол диагностики и лечения. Утв. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 5 августа 2021 года, протокол № 146 [Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых: Клинический протокол диагностики и лечения. Утв. Об'єднаної комісії по якості медических послуг МЗРК от 5 августа 2021 года,

протокол № 146 (in Russ.)). [https://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=35025249&pos=6;-106#pos=6;-106](https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35025249&pos=6;-106#pos=6;-106)

5. Weinkove R., McQuilten Z.K., Adler J., Agar M.R., Blyth E., Cheng A.C., Conyers R., Haeusler G.M., Hardie C., Jackson C., Lane S.W. *Managing hematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim consensus guidance* // *Med. J. Australia.* – 2020. – Vol. 212 (10). – P. 481-489. <https://doi.org/10.5694/mja2.250607>
6. Eurosurveillance Editorial Team. *Updated rapid risk assessment from ECDC on coronavirus disease (COVID-19) pandemic in the EU/EEA and the UK: resurgence of cases* // *Eurosurveillance.* – 2020. – Vol. 25 (32). – Art. no. 2008131. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.12.2003261>
7. Khawaja F., Chemaly R.F. *Respiratory syncytial virus in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies* // *Haematologica.* – 2019. – Vol. 104 (7). – Art. no. 1322. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.215152>
8. Zhu W.J., Wang J., He X.H., Qin Y., Yang S., Hu X.S., Wang H.Y., Huang J., Zhou A.P., Ma F., Shi Y.K. *The differential diagnosis of pulmonary infiltrates in cancer patients during the outbreak of the 2019 novel coronavirus disease* // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2020. – P. 305-311. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20200303-00166>
9. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K., Li C., Ai Q., Lu W., Liang H., Li S. *Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China* // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21 (3). – P. 335-337. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
10. Sim J., Shin J., Lee H.J., Lee Y., Kim Y.A. *Impact of coronavirus disease 2019 on cancer care: How the pandemic has changed cancer utilization and expenditures* // *PLoS One.* – 2024. – Vol. 19 (2). – Art. no. e0296808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0296808>
11. Condom M., Mussetti A., Maluquer C., Parody R., González-Barca E., Arnan M., Albasanz-Puig A., Pomares H., Salas M.Q., Carro I., Peña M. *The direct and indirect effects of COVID-19 pandemic in a real-life hematological setting* // *Cancer Rep.* – 2021. – Vol. 4 (4). – Art. no. e1358. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1358>
12. Тюрин И., Федянин М. *Рак и COVID-19: можно ли откладывать лечение? Этот и другие вопросы, связанные с пандемией* [Электронный ресурс] // *TACC.* 4.02.2021. [Тюрин И., Федянин М. *Рак и COVID-19: можно ли откладывать лечение? Это и другие вопросы, связанные с пандемией* [Электронный ресурс] // *TASS.* 4.02.2021. (in Russ.)). <https://tass.ru/pandemiya-covid-19/10621041>. (Дата обращения: 16.02.2024).
13. Condom M., Mussetti A., Maluquer C., Parody R., González-Barca E., Arnan M., Albasanz-Puig A., Pomares H., Salas M.Q., Carro I., Peña M., Clapes V., Baca Cano C., Oliveira Ramos A. C., Sanz-Linares G., Moreno-González G., Mercadal S., Boqué C., Gudiol C., Domingo-Domènech E., Sureda A. *The direct and indirect effects of the COVID-19 pandemic in a real-life hematological setting* // *Cancer report.* – 2023. – Vol. 4 (4). – Art. no. e1358. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1358>
14. Ebrahimi Rigi Z., Namjoo Z., Jabarpour M., Ahmadinejad M., Ahmadiour M., Shahrabaki P.M., Dehghan M. *Hospital challenges and managerial approaches to combat COVID-19 outbreak: a qualitative study in southeastern Iran* // *BMC Health Serv. Res.* – 2023. – Vol. 23. – Art. no. 690. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09631-0>
15. Hus I., Szymczyk A., Mańko J., Drozd-Sokołowska J. *COVID-19 in Adult Patients with Hematological Malignancies – Lessons Learned after Three Years of Pandemic* // *Biology.* – 2023. – Vol. 12 (4). – Art. no. 545. <https://doi.org/10.3390/biology12040545>

#### АНДАТПА

### COVID-19 КЕЗІНДЕГІ ГЕМОБЛАСТОЗДЫ КЕШЕНДІ ТЕРАПИЯНЫҢ НӘТИЖЕЛЕРІ: «ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМИ ОНКОЛОГИЯ ОРТАЛЫҒЫ» ЖШС КИ-1 БӨЛІМШЕСІ НЕГІЗІНДЕГІ МОНООРТАЛЫҚ ТӘЖІРИБЕСІ (АСТАНА, ҚАЗАҚСТАН)

Р. Вильданова<sup>1</sup>, А. Мукажанов<sup>1</sup>, В. Кемайкин<sup>1</sup>, А. Карабеков<sup>1</sup>, Ж. Сапарбай<sup>1</sup>, З. Хамитова<sup>1</sup>, Ж. Қуаныш<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық» ЖШС, Астана, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** SARS-Cov2 гемобластозбен ауыратын науқастардың ағымы мен еміне тікелей әсер еткен теңдесі жоқ денсаулық дағдарысын тудырды. Гематологтар коронавирустық инфекцияның қатар жүретін жұқпалы патологиясын емдеумен қатар жүргізілген химиотерапияға байланысты төтенше қиын жағдайға тап болды. Алайда, сипатталған кезеңдегі пациенттердің осы саны үшін диагностика және емдеу бойынша нақты ұсыныстар мен бекітілген хаттамалар болған жоқ. Гематологиялық қатерлі ісіктері бар науқастар, әдетте, аурудан туындаған иммуносупрессияға және емнің имундық жүйеге әсерінің нашарлауына байланысты инфекцияларға көбірек бейім.

**Зерттеудің мақсаты** – SARS-Cov-2 вирустық инфекциясының онкогематологиялық аурулардан болатын өлімге әсерін зерттеу және талдау.

**Әдістері:** Ретроспективті когортты зерттеу үшін пациенттердің деректері пациенттердің электронды медициналық жазбаларынан алынды. Коронавирустық инфекция COVID-19 РНҚ анықтауға арналған оң ПТР сынағымен, сондай-ақ кеуде қуысының компьютерлік томографиясымен (КТ) расталды. Барлық науқастар бөлімшеге түскен кездегі ауру жағдайын анықтаудан өтті. Әрі қарай жүргізілген терапия бағаланып, емдеу нәтижелеріне сипаттамалық талдау жүргізілді.

**Нәтижелері:** 2020 жылдың шілдесі мен 2021 жылдың шілдесі аралығында Ұлттық ғылыми онкология орталығының (Астана, Қазақстан) КИ-1 бөлімшесінде гемобластоз және гемопоэтикалық депрессиямен қатар жүретін КИ бар 56 науқас емделді. Осы кезеңде 2 науқас қайтыс болды, өлім-жітім көрсеткіші 3,6% болса, мамандандырылған гематология бөлімшесінің өлім-жітім көрсеткіші 2020 жылы 2,8% құрады (904 науқастың 26-сы қайтыс болды).

**Қорытынды:** Біздің бөлімше жұмысының нәтижелеріне сүйене отырып, гемобластозды жүйелі ісікке қарсы терапиясыз және ремиссияға қол жеткізбестен, инфекциялық асқынуларды емдеу тиімсіз болады деп қорытынды жасауға болады. Қатерлі ісікке қарсы жүйелі терапия кезінде немесе одан кейін SARS-CoV-2 инфекциясы COVID-19-дан болатын өлімге айтарлықтай әсер етпейді.

**Түйінді сөздер:** гемобластоз, COVID-19, болжам, онкогематология, өлім, миелома, лейкоз.

## АННОТАЦИЯ

### РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕМОБЛАСТОЗОВ ПРИ COVID-19: ОПЫТ МОНОЦЕНТРА НА БАЗЕ ОТДЕЛЕНИЯ «КИ-1» ТОО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР» (АСТАНА, КАЗАХСТАН)

**Р. Вильданова<sup>1</sup>, А. Мукажанов<sup>1</sup>, В. Кемайкин<sup>1</sup>, А. Карабеков<sup>1</sup>, Ж. Сапарбай<sup>1</sup>, З. Хамитова<sup>1</sup>, Ж. Куаныш<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ТОО «Национальный научный онкологический центр», Астана, Республика Казахстан

**Актуальность:** SARS-Cov2 вызвал беспрецедентный кризис здравоохранения, который непосредственно повлиял на течение заболеваний и лечение больных гемобластомами. Гематологи оказались в чрезвычайно сложной ситуации в связи с назначением химиотерапии наряду с лечением сопутствующей инфекционной патологии коронавирусной инфекции. Однако четких рекомендаций и утвержденных протоколов диагностики и лечения данной категории больных в описываемый период не было. Пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями, как правило, более восприимчивы к инфекциям из-за иммуносупрессии, вызванной заболеванием, и усиления воздействия лечения на иммунную систему.

**Цель исследования** – изучить и проанализировать влияние вирусной инфекции SARS-Cov-2 на смертность от онкогематологических заболеваний.

**Методы:** Данные пациентов для ретроспективного когортного исследования были получены из электронных медицинских карт пациентов. Коронавирусная инфекция подтверждена положительным результатом ПЦР-теста на выявление РНК COVID-19, а также компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки. Всем пациентам на момент поступления в отделение проводилось определение статуса заболевания. Далее оценивалась проведенная терапия и проводился описательный анализ результатов лечения.

**Результаты:** За период с июля 2020 г. по июль 2021 г. в отделении КИ-1 Национального научного онкологического центра (Астана, Казахстан) пролечено 56 пациентов с гемобластомами и депрессией кроветворения с сопутствующей КИ. За этот период умерло 2 пациента, летальность составила 3,6%, тогда как летальность специализированного гематологического отделения составила 2,8% в 2020 году (26 смертей на 904 больных).

**Заключение:** По результатам работы нашего отделения можно сделать вывод, что без системной противоопухолевой терапии гемобластозов и достижения ремиссии лечение инфекционных осложнений будет неэффективным. Инфекция SARS-CoV-2 во время или после системной противораковой терапии не оказывает существенного влияния на смертность от COVID-19.

**Ключевые слова:** гемобластоз, COVID-19, прогноз, онкогематология, смертность, миелома, лейкомия.

**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:** study concept – Vildanova V., Mukazhanov A., Kemaykin V., Karabekov A., Saparbay J.; study design – Vildanova V., Mukazhanov A., Kemaykin V., Karabekov A., Saparbay J., Khamitova Z.; execution of the study – Vildanova V., Mukazhanov A., Kemaykin V., Karabekov A., Saparbay J., Khamitova Z., Kuanysh Z.; interpretation of the study – Vildanova V., Mukazhanov A., Kemaykin V., Karabekov A., Saparbay J., Khamitova Z., Kuanysh Z.; preparation of the manuscript – all authors.

**Authors' data:**

**Vildanova R.** – Head of Oncohematology Department No. 1 with day hospital of the National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan, tel. +77172702944, e-mail: ruzal\_vildanova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2868-7954;

**Mukazhanov A.** – Deputy Chairman of the Board of the National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan, tel. +77172702944, e-mail: amukazhanov@mail.ru; ORCID ID: 0000-0002-1430-9792;

**Kemaykin V.** – Head of the Center for Oncohematology and BMT with oncohematological resuscitation of the National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan, tel. +77172702944, e-mail: kemaykin90@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8470-4344;

**Karabekov A.** – Senior resident at the Sector for the treatment of lymphoproliferative diseases OG No. 1 of the National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan, tel. +77172702944, e-mail: Azat\_32@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9281-4041;

**Saparbay J.** – Surgeon-transplantologist at the Organ Transplantation Sector of the Center for Hepatopancreatobiliary Surgery, Oncohepatology and Organ Transplantation of the National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan, tel. +77172702944, e-mail: dzhamilyasaparbay@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8478-5452;

**Khamitova Z.** – Leading specialist at the Department of Science of the National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan, tel. +77172702944, e-mail: zaukiya.bushumbaeva@nu.edu.kz, ORCID ID: 0000-0002-2409-5644;

**Kuanysh Z. (corresponding author)** – Scientific Secretary of the National Research Oncology Center, Astana, Kazakhstan, tel. +77058283096, e-mail: zhuldyzkuanysh@icloud.com, ORCID ID: 0000-0002-9578-4236.

**Address for correspondence:** Kuanysh Z., Kerey Zhanibek Khandar St. 3, Astana 020000, Kazakhstan.

# НОВЫЙ ПОДХОД К ВНЕДРЕНИЮ И ЭКСПЛУАТАЦИИ В БРАХИТЕРАПИИ: КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

А.Т. ТУЛЕГЕНОВА<sup>1,2</sup>, Д.А. МУСАХАНОВ<sup>1,3</sup>, Н.М. ТУЛБАЕВА<sup>1</sup>,  
М.С. ОМИРЗАК<sup>1</sup>, О.К. СЕЙТОВ<sup>1</sup>, К.Д. ДАТБАЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>НАО «КазНУ им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>НАО «Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева», Астана, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Научная новизна данного исследования заключается в разработке метода оценки дозовых распределений вокруг аппликатора с использованием радиохромной пленки Gafchromic RTQA2 и твердотельного фантома толщиной 1 см. Предлагаемая методика позволяет минимизировать отклонения между фактическим и планируемым дозовым распределением вокруг источника. Использование радиохромной пленки и твердотельных фантомов обеспечивает возможность детального анализа дозовых профилей, что позволяет оптимизировать позиционирование источников и повысить точность лечения, особенно в условиях трёхмерного планирования в высокодозной брахитерапии.

**Цель исследования** – повысить точность дозиметрических измерений и улучшить качество планирования процедур в брахитерапии.

**Методы:** В исследовании использовались радиохромная пленка Gafchromic RTQA2 и твердотельный фантом из полиметилметакрилата (30×30×1 см<sup>3</sup>, плотность 1,05 г/см<sup>3</sup>). Для анализа изодозных кривых вокруг аппликатора были выбраны дозы: 0,6 Гр, 1 Гр, 1,7 Гр, 2 Гр, 2,5 Гр, 3 Гр и 4 Гр.

**Результаты:** По результатам эксперимента было выявлено, что радиохромная пленка после облучения темнеет прямо пропорционально поглощенной дозе. Результаты эксперимента показывают отклонения измеренных данных от планировочной системы в пределах 4,2–10,6%. Более низкое отклонение на второй пленке указывает на более точное и стабильное дозовое распределение в её области, что может объясняться оптимальным её расположением относительно источника и уменьшенным эффектом рассеяния и поглощения.

**Заключение:** Предложенный метод, сочетающий планшетное сканирование с применением Epson Expression 10000XL, твердотельного фантома с радиохромной пленкой и программы ImageJ, обеспечивает удобную и недорогую оценку дозовых распределений вокруг аппликатора. С помощью программного обеспечения мы создали графики, отображающие связь между расстоянием и уровнями цвета по трем каналам. Результаты демонстрируют изменения уровней цвета в профилях изодозы от центра аппликатора к его краю. Построенные графики дозы излучения по профилям изодозы демонстрируют зависимость от расстояния. Изменения уровней цвета по каналам RGB точно отображают плотность излучения, что способствует улучшению визуализации и валидации дозиметрических расчетов. Этот метод важен для брахитерапии, так как позволяет оптимизировать положение источников и повысить точность моделирования дозы вокруг аппликатора, обеспечивая надежный контроль качества.

**Ключевые слова:** Контроль качества, радиохромная пленка, дозовое распределение, изодоза.

**Введение:** Высокодозная брахитерапия с использованием источников Ir-192 и Co-60 применяется для лечения различных типов опухолей, таких как рак шейки матки, предстательной железы, молочный железы, головы и шеи и т.д. В трехмерной брахитерапии положение первого источника определяется либо рентгеновскими катетерами на КТ-снимках, либо маркерами на МРТ-снимках [1-4]. Это критический шаг, поскольку положение каждого последующего источника определяется относительно первого. Таким образом, распределение дозы формируется на основе положения первого и последующих источников, представляя собой кумулятивную дозу от каждого положения источника. Существуют методы определения положений источника и пленочной дозиметрии, которые применяются при замене источника. Эти методы позволяют проводить послойную оценку распределения дозы, то есть можно определить зависимость расстояния от источника до кумулятивной дозы. Следовательно, существует необходимость в разработке нового подхода к обеспечению качества для проверки распределения дозы.

В то время как многие исследования сосредоточены на определении начальных положений источника и обеспечении контроля качества источника [5-7], немногие из них рассматривали распределение дозы вокруг аппликатора. Однако это в равной степени важно для обеспечения контроля качества в высокодозных брахитерапии.

**Цель исследования** – повысить точность дозиметрических измерений и улучшить качество планирования процедур в брахитерапии.

**Материалы и методы:** Для данного исследования использовались радиохромные пленки Gafchromic RTQA2 и твердотельные фантомы толщиной 1 см (2 единицы). Размеры твердотельного фантома составляют 30×30×1 см<sup>3</sup>, они изготовлены из полиметилметакрилата плотностью 1,05 г/см<sup>3</sup>. Твердотельные фантомы располагались вертикально друг над другом, как показано на рисунке 1. Прозрачный аппликатор был надежно закреплен на верхнем фантоме в центре. Затем с помощью компьютерной томографии было получено КТ-изображение твердого фантома.

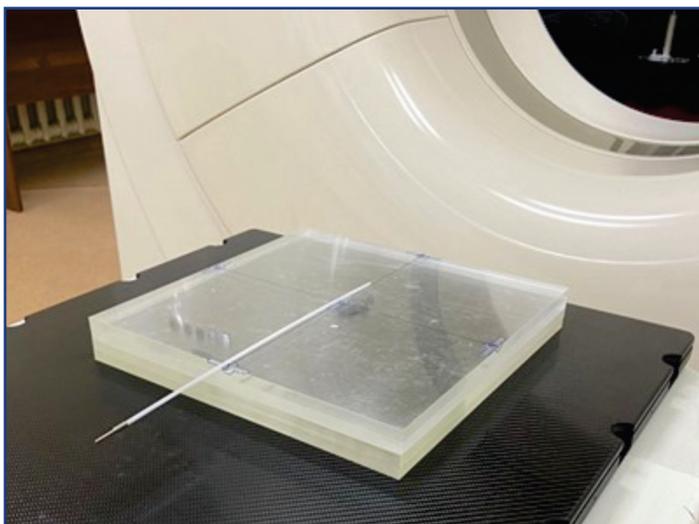


Рисунок 1 – Два твердотельных фантома, расположенные вертикально один над другим

Радиоохромные пленки расположены с интервалом в 1 см, что соответствует толщине твердотельного фантома. Схема расположения представлена на рисунке 2. Заводские параметры плёнки составляют 25x25 см. В исследовании использовались цельные плён-

ки без дополнительных механических обработок, чтобы избежать возникновения дефектов. Полная толщина плёнки составляет стандартные 0,23 мм, из которых активный слой, согласно литературным данным, равен 20 мкм [8].

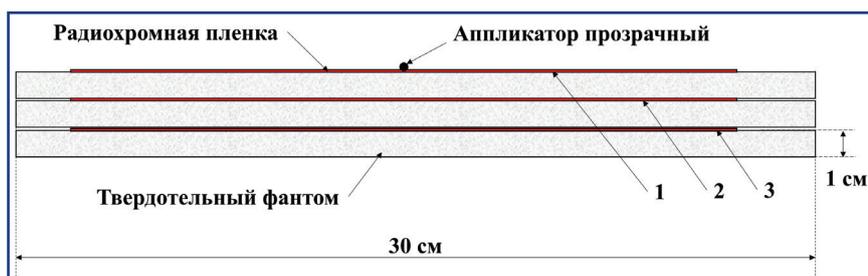


Рисунок 2 – Схема расположения твердотельного фантома, радиоохромной пленки и прозрачного аппликатора (1, 2, 3-расположение пленки)

После эксперимента пленки были отсканированы с разрешением 600 точек на дюйм с использованием оборудования Epson Expression 10000XL. В планирующей системе на пленку №3 (рисунок 2) была задана доза в 200 сГр. При планировании была выбрана активная длина 10 см, так как данная длина часто используется в тестовом режиме и при определении активности.

В исследовании использовался аппарат GammaMedPlus (Medical Systems, Калифорния, США), оснащенный ионизирующим источником излучения Ir-192 с периодом полураспада 74 дня [9, 10].

Для анализа и обработки изображений применялась программа с открытым исходным кодом ImageJ [11-14]. Результаты исследования изодозовых кривых, полученные с помощью программы «ImageJ», были сопоставлены с данными планирующей системы Eclipse Brachytherapy (Varian). Были определены количественные и качественные характеристики распределения доз вокруг аппликатора с использованием радиоохромной пленки.

#### Результаты:

**Экспозиция радиационного источника.** Радиоактивный источник в аппарате был перезаряжен 16 апреля 2024 года с активностью 10000 mCi на тот момент. Эксперимент был проведён 16 мая 2024 года, когда мощ-

ность дозы источника составляла 40700 сГр•см<sup>2</sup>/час. На рисунке 4 показано время простоя источника, как показано на плане планирования во время эксперимента. Очевидно, что время простоя варьируется в каждой точке, причем значения автоматически рассчитываются системой планирования. Расчеты выполняются в соответствии с протоколом TG-43, установленным Американской ассоциацией физиков в медицине [9]. Сумма дозовых кривых для этого воздействия равномерно распределена по длине аппликатора.

**Анализ пленки.** Радиоохромные пленки обладают высоким пространственным разрешением и не имеют подобных недостатков, что делает их полезными для определения как абсолютного, так и относительного значения поглощенной дозы облучения [15]. Исследование показало, что после облучения радиоохромная пленка темнеет, и эта изменяющаяся окраска прямо пропорциональна поглощенной дозе. На рисунке 4 (1, 2, 3) представлены изодозные линии, соответствующие определенным дозам, которые были получены после обработки с помощью программы ImageJ. Рисунок 4 (4) демонстрирует план распределения доз, полученный с помощью плановой системы «Brachytherapy».



Рисунок 3 – Экспозиционное время для каждой точки

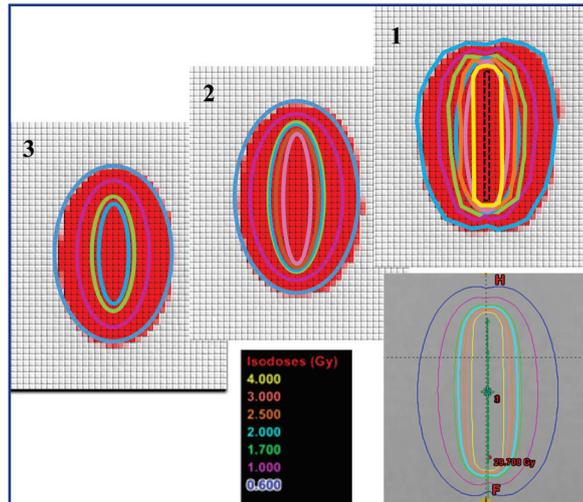


Рисунок 4 – Результаты обработки пленки (1, 2, 3) и система планирования «Brachytherapy» (4)

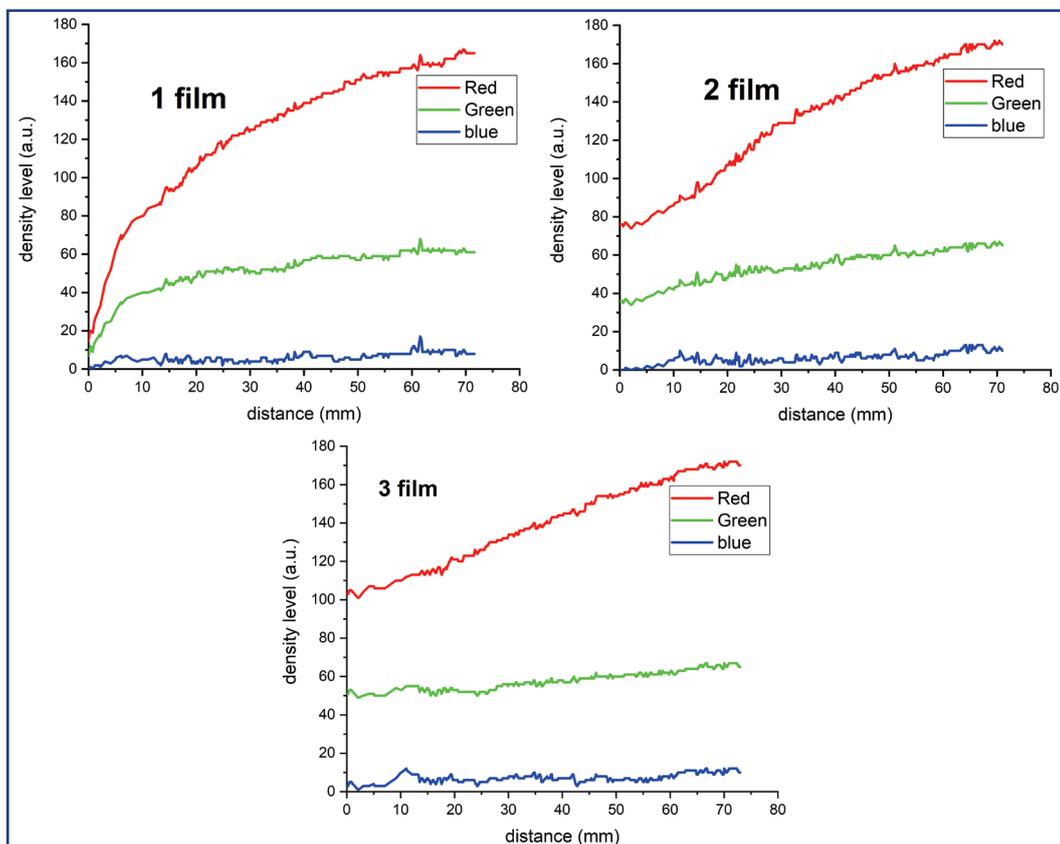


Рисунок 5 – Зависимость уровня цвета от расстояния от центра аппликатора до края

Традиционно, при работе с радиохромными пленками используемый метод включал анализ данных исключительно из красного канала сканированных изображений. Затем эти данные обрабатывались для получения распределения дозы. Однако существуют методы, которые предлагают использовать все три канала изображения: красный, зеленый и синий (RGB) [16]. Такой подход позволяет повысить точность дозиметрии пленки. В нашем исследовании с помощью программного обеспечения мы создали графики, отображающие связь между расстоянием и уровнями цвета по трем каналам (рисунок 5). Результаты демонстри-

руют изменения уровней цвета в профилях изодозы от центра аппликатора к его краю. Данные по трем пленкам показывают меньшую зависимость от зеленого и синего каналов по сравнению с красным каналом. Это свидетельствует о том, что для оценки распределения дозы с помощью радиохромной пленки RTQA2 красный канал обеспечивает наиболее надежные и точные результаты.

*Оценка распределений изодоз.* Для оценки распределения дозы данные, полученные с помощью системы планирования, сравнивались с экспериментальными результатами облучения радиохромной пленки.

**Таблица 1 – Сравнение экспериментальных результатов со значениями плановой системы**

Доза, Гр	1 пленка			Доза, Гр	2 пленка			Доза, Гр	3 пленка		
	Расстояние, мм	Расстояние в плане, мм	Отклонение, %		Расстояние, мм	Расстояние в плане, мм	Отклонение, %		Расстояние, мм	Расстояние в плане, мм	Отклонение, %
0,6	47,5	44,4	6,5	0,6	45,5	43,2	5,1	0,6	42,3	39,8	5,9
1	33,9	31,6	6,8	1	31,7	30	5,4	1	26,5	25,1	5,3
1,7	23,1	21,4	7,4	1,7	19,9	18,8	5,5	1,7	10,4	9,3	10,6
2	19,9	18,6	6,5	2	16,8	16,1	4,2				
2,5	17,2	15,8	8,1	2,5	12,5	11,9	4,8				
3	14,4	13,5	6,3	3	9,5	9,1	4,2				
4	11	10,5	4,6								

Процентное отклонение (у) рассчитывали по формуле (1), где  $x_0$  представляет собой фактическое измеренное значение, а  $x_1$  обозначает значение из системы планирования:

$$y = \frac{x_0 - x_1}{x_0} \cdot 100\% \quad (1)$$

**Обсуждение:** В данном исследовании была исследована радиохромная пленка типа RTQA2 для потенциального применения в контроле качества брахитерапии. В качестве источника излучения использовался радионуклид Ir-192, применяемый в брахитерапевтических системах GammaMedPlus (Varian). Разработан метод оценки дозовых распределений с использованием радиохромной пленки. Пленки были размещены относительно аппликатора с шагом 1 см, как показано на рисунке 2. Первая пленка располагалась непосредственно вблизи аппликатора. Между радиохромными пленками был размещен бесцветный твердотельный фантом из полиметилметакрилата. Основные результаты показали, что красный цветовой канал дает наиболее точные данные о дозовом распределении, превышая другие каналы по уровню отклика в два раза. Это говорит о значительных расхождениях между цветами, особенно в сравнении с синим каналом, который дал наименьший уровень отклика. Результаты данного исследования демонстрируют, что радиохромная пленка RTQA2, особенно с использованием красного цветового канала, может улучшить контроль качества в брахитерапии за счёт повышения точности дозиметрических измерений. Однако это решение не является идеальным, поскольку отклик пленки варьируется между цветовыми каналами, что может привести к потенциальным погрешностям. Несмотря на это, метод является

полезным для оценки дозовых распределений, особенно рядом с аппликатором.

**Закключение:** Предложенный метод, сочетающий планшетное сканирование с использованием Epson Expression 10000XL, твердотельного фантома с радиохромной пленкой Gafchromic RTQA2 и бесплатной программы ImageJ, обеспечивает удобный и экономически эффективный подход к оценке распределения дозы вокруг аппликатора с движущимся источником и заданным временем экспозиции.

В исследовании изодозовых кривых вокруг аппликатора были выбраны дозы: 0,6Гр, 1Гр, 1,7Гр, 2Гр, 2,5Гр, 3Гр и 4Гр. Отклонение значений, полученных в эксперименте, со значениями, рассчитанными планировочной системой, составляет от 4,2 до 10,6. Однако если сравнить пленки, то отклонение значения для первой пленки, расположенной ближе к аппликатору, составляет 6,6%, для второй – 4,9% и для третьей – 7,3%. Отклонение величины на второй пленке, которое ниже, чем у первой и третьей, указывает на более стабильное и точное дозовое распределение в её области. Этот факт может свидетельствовать о том, что дозовая однородность в зоне второй пленки лучше соответствует расчётным значениям. Это может объясняться оптимальным расположением пленки относительно источника и меньшими эффектами рассеяния и поглощения.

С помощью программного обеспечения мы создали графики, отображающие связь между расстоянием и уровнями цвета по трем каналам. Результаты демонстрируют изменения уровней цвета в профилях изодозы от центра аппликатора к его краю. Построенные графики позволяют оценить распределение дозы излучения, исходящей от аппликатора, по профилям изодозы в зависимости от расстояния. Изме-

нение уровней цвета по каналам RGB напрямую отражает изменения плотности излучения, что важно для точной визуализации и валидации дозиметрических расчетов. Такой подход особенно полезен при планировании брахитерапии, так как позволяет оптимизировать положение источников и более точно моделировать распределение доз в тканях вокруг аппликатора, обеспечивая улучшенный контроль качества.

Методика с радиохромной пленкой показала хорошую согласованность с планируемыми дозовыми распределениями, особенно при учете цветности, что подтверждает её потенциальную применимость для контроля качества в брахитерапии.

#### Список использованных источников:

1. Awunor O.A. Assessment of a source position checking tool for the quality assurance of transfer tubes used in HDR <sup>192</sup>Ir brachytherapy treatments // *Brachytherapy*. – 2018. – Vol. 17. – P. 628–633. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2017.12.001>
2. Rickey D.W., Sasaki D., Bews J. A quality assurance tool for highdose rate brachytherapy // *Med. Phys.* – 2010. – Vol. 37. – P. 2525–2532. <https://doi.org/10.1118/1.3425786>
3. Otani Y., Sumida I., Nose T. High-dose rate intracavitary brachytherapy pretreatment dwell position verification using a transparent applicator // *J. Appl. Clin. Med. Phys.* – 2018. – Vol. 19. – P. 428–434. <https://doi.org/10.1002/acm2.12405>
4. Collins T., Ogilvy A., Hare W., Hilt M., Jirasek A. Iterative image reconstruction algorithm analysis for optical CT radiochromic gel dosimetry // *Biomed. Phys. Eng. Express*. – 2024. – Vol.10. – Art. no. 035031. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ad3afe>
5. Mehrara E. Thermoluminescence dosimetry (TLD) in a 3 T magnetic resonance imaging (MRI) environment: implications for personnel exposure monitoring // *Biomed. Phys. Eng. Express*.

- 2024. – Vol. 10. – Art. no. 045020. <https://doi.org/10.1088/2057-1976/ad470c>
6. Kry S. F. AAPM TG 191: clinical use of luminescent dosimeters: TLDs and OSLDs // *Med. Phys.* – 2020. – Vol. 47. – P. e19–51. <https://doi.org/10.1002/mp.13839>
7. Xhaferllari I. Clinical utility of Gafchromic film in an MRI-guided linear accelerator // *Radiation Oncology*. – 2021. – Vol.16. – P. 1–12. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01844-z>
8. Ashland. Gafchromic RTQA2. Дана доцмына: 09.09.2024. <http://www.gafchromic.com/gafchromic-film/radiotherapy-films/RTQA2/index.asp>
9. Mark J. R., Bert M. C., Larry A. D., William F. H., Saiful H.M., Ibbott G., Mitch M.G., Nath R., Williamson J. F. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations // *Med. Phys.* – 2004. – Vol. 31. – P. 633–674. <https://doi.org/10.1118/1.1646040>
10. Casolaro P. Radiochromic Films for the Two-Dimensional Dose Distribution Assessment // *Appl. Sci.* – 2021. – Vol. 11. – P. 2132 <https://doi.org/10.3390/APP11052132>
11. Mücke A., Lewis D. F., Xiang Yu. Multichannel film dosimetry with nonuniformity correction. // *Med. Phys.* – 2019. – Vol. 38 (5). – P. 2523–2534. <https://doi.org/10.1118/1.3576105>
12. CDC. Radiation Emergencies. Radioisotope Brief: Iridium-192 (Ir-192). Дана нубл.: 18.08.2004. Дана доцмына: 09.09.2024. [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/151523/cdc\\_151523\\_DS1.pdf](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/151523/cdc_151523_DS1.pdf)
13. Delacroix D., Guerre J.P., Leblanc P., Hickman C. Radionuclide and Radiation Protection Data Handbook // *Radiat. Protect. Dosimetry*. – 2022. – Vol. 98. – P. 168. <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a006705>
14. Howard M.E., Herman M.G., Grams M.P. Methodology for radiochromic film analysis using FilmQA Pro and ImageJ // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15. – Art. no. e0233562. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233562>
15. Tiantian Y., Luthjens L.H., Gasparini A., Warman J.M. A study of four radiochromic films currently used for (2D) radiation dosimetry // *Radiat. Phys. Chem.* – 2017. – Vol. 133. – P. 37–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radphyschem.2016.12.006>
16. Collins T.J. ImageJ for Microscopy // *BioTechniques*. – 2018. – Vol. 43. – P. S25–S30. <https://doi.org/10.2144/000112517>

#### АНДАТПА

### БРАХИТЕРАПИЯНЫ ЖАҢА ӘДІСТЕРДІ ЕНГІЗУ МЕН ПАЙДАЛАНУДЫҢ ЖАҢА ТӘСІЛІ: САПАНЫ ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУ ҮШІН КЕШЕНДІ ТАЛДАУ

А.Т. Тулғенова<sup>1,2</sup>, Д.А. Мусаханов<sup>1,3</sup>, Н.М. Тулбаева<sup>1</sup>, М.С. Өмірзақ<sup>1</sup>, О.Қ. Сейтов<sup>1</sup>, К.Д. Датбаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«ел-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті» КеАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Ғылыми жаңалық-Gafchromic RTQA2 радиохромды қабыршағын және қалыңдығы 1 см қатты күйдегі фантомды қолдана отырып, аппликатордың айналасындағы дозаның таралуын бағалау әдісін жасау. Радиохромды пленка мен қатты күйдегі фантомдарды қолдану дозалық профильдерді егжей-тегжейлі талдауға мүмкіндік береді, әсіресе жоғары дозалы брахитерапияда үш өлшемді жоспарлау жағдайында, бұл көздердің орналасуын оңтайландыруға және емдеу дәлдігін жақсартуға мүмкіндік береді.

**Зерттеудің мақсаты** – дозиметриялық өлшеулердің дәлдігін арттыру және брахитерапиядағы процедураларды жоспарлау сапасын жақсарту.

**Әдістері:** Зерттеуде Gafchromic RTQA2 радиохромды қабыршағы және полиметилметакрилаттан жасалған қатты күйдегі фантом (30×30×1 см<sup>3</sup>, тығыздығы 1,05 г/см<sup>3</sup>) қолданылды. Аппликатордың айналасындағы изодоздық қисықтарды талдау үшін мынадай дозалар таңдалды: 0,6 Гр, 1 Гр, 1,7 Гр, 2 Гр, 2,5 Гр, 3 Гр және 4 Гр.

**Нәтижелері:** Эксперимент нәтижелері бойынша радиохромды қабыршақ сәулелену сипірілген дозаға тура пропорционалды түрде қараңғыланатындығы анықталды. Эксперимент нәтижелері өлшенген мәндерді, жоспарлау жүйесімен салыстырғанда 4,2–10,6% ауытқуын көрсетеді. Екінші қабыршақтағы ауытқудың төмен болуы, оның аймағында дәлірек және тұрақты дозаның таралуын көрсетеді, бұл оның көзге қатысты оңтайлы орналасуымен және шашырау мен сипіру әсерінің төмендеуімен түсіндірілуі мүмкін.

**Қорытынды:** "Epson Expression 10000XL" планшеттік сканерлеуді, қатты күйдегі фантомды радиохромды қабыршағымен және "ImageJ" бағдарламасын біріктіретін ұсынылған әдіс аппликатордың айналасындағы дозаның таралуын ыңғайлы және тиімді бағалауды қамтамасыз етеді. Бағдарламалық жасақтаманың көмегімен біз үш арна арқылы қашықтық пен түс деңгейлері арасындағы байланысты көрсететін графиктер жасадық. Нәтижелер аппликатордың ортасынан оның шетіне дейін изодоза профильдеріндегі түс деңгейлерінің өзгеруін көрсетеді. Изодоздық профильдер бойынша сәулелену дозасының сызбалары қашықтыққа тәуелділікті көрсетеді. RGB арналарындағы түс деңгейлерінің өзгеруі сәулеленудің тығыздығын дәл көрсетеді, бұл дозиметриялық есептеулердің визуализациясы мен валидациясын жақсартуға көмектеседі. Бұл әдіс брахитерапия үшін маңызды, өйткені ол көздердің орналасуын оңтайландыруға және сапаны сенімді бақылауды қамтамасыз ете отырып, аппликатордың айналасындағы дозаны модельдеу дәлдігін арттыруға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** Сапаны бақылау, радиохромды қабыршақ, дозаның таралуы, изодоза.

**ABSTRACT**
**A NEW APPROACH TO THE IMPLEMENTATION AND OPERATION IN BRACHYTHERAPY: COMPREHENSIVE ANALYSIS FOR QUALITY ASSURANCE**
**A.T. Tulegenova<sup>1,2</sup>, D.A. Mussakhanov<sup>1,3</sup>, N.M. Tulbayeva<sup>1</sup>, M.S. Omirzak<sup>1</sup>, O.K. Seitov<sup>1</sup>, K.D. Datbayev<sup>1</sup>**
<sup>1</sup>«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«al-Farabi Kazakh National University» NJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>«L.N. Gumilyov Eurasian National University» NJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** The scientific novelty consists in developing a method for estimating dose distributions around the applicator using Gafchromic RTQA2 radiochromic film and a 1 cm thick solid phantom. This technique minimizes deviations between the actual and planned dose distributions around the source. The use of radiochromic film and solid phantoms allows for detailed analysis of dose profiles, which can optimize source positioning and improve treatment accuracy, especially in the context of 3D planning in high-dose brachytherapy.

**The study aimed** to improve the accuracy of dosimetric measurements and the quality of procedure planning in brachytherapy.

**Methods:** Gafchromic RTQA2 radiochromic film and a solid phantom made of polymethylmethacrylate (30×30×1 cm<sup>3</sup>, density 1.05 g/cm<sup>3</sup>) were used in the study. The doses chosen for analyzing isodose curves around the applicator were 0.6 Gy, 1 Gy, 1.7 Gy, 2 Gy, 2.5 Gy, 3 Gy, and 4 Gy.

**Results:** According to the experiment results, the radiochromic film darkens proportionally to the absorbed dose when irradiated. The experimental results show deviations of the measured data from the planned system in the range of 4.2-10.6%. The lower deviation on the second film indicates a more accurate and stable dose distribution in its region, which can be explained by its optimal location relative to the source and reduced scattering and absorption effects.

**Conclusion:** The proposed method combines an Epson Expression 10000XL scanner, a solid phantom with radiochromic film, and ImageJ software to efficiently assess dose distributions around the applicator. The resulting graphs demonstrate how radiation dose correlates with distance through isodose profiles, with RGB channel changes accurately reflecting radiation density. This approach enhances the visualization and validation of dosimetric calculations, making it crucial for improving source positioning and ensuring reliable quality control in brachytherapy through optimized dose modeling.

**Keywords:** Quality control, radiochromic film, dose distribution, isodose.

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Данное научное исследование проведено в рамках реализации научной программы ПЦФ «Метрологическое обеспечение дозиметрических измерений в контактной лучевой терапии», ИРН BR12967832 Министерство торговли и интеграции Республики Казахстан.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Тулегенова А.Т., Мусаханов Д.А.; научный дизайн – Тулбаева Н. М., Сейтов О.К.; исполнение заявленного научного исследования – Омірзақ М.С., Сейтов О.К., Датбаев К.Д.; интерпретация заявленного научного исследования – Мусаханов Д.А.; создание научной статьи – Тулегенова А.Т., Мусаханов Д.А.

**Сведения об авторах:**

**Тулегенова А.Т. (корреспондирующий автор)** – к.ф.-м.н., PhD, Научный руководитель проекта, научный сотрудник АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», и.о. доцента кафедры физики твердого тела и нелинейной физики КазНУ им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77079199951, e-mail: tulegenova.aida@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5701-6674;

**Мусаханов Д.А.** – к.т.н., преподаватель-исследователь кафедры радиотехники, электроники и телекоммуникаций, НАО "ЕНУ им. Л. Н. Гумилева", Астана, Республика Казахстан, тел: +77019989787, e-mail: Mussakhanov\_da@enu.kz, ORCID ID: 0000-0002-1823-2526;

**Тулбаева Н.М.** – Заведующая отделением дозиметрии и физико-технического обеспечения лучевой терапии, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, +77774897572, e-mail: nurgul.tm@mail.ru;

**Омірзақ М.С.** – магистр естественных наук, инженер по обслуживанию линейных ускорителей, отделение дозиметрии и физико-технического обеспечения лучевой терапии, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77779124411, e-mail: m.omirzaq@gmail.com, ORCID ID: 0009-0000-5026-6227;

**Сейтов О.К.** – магистр естественных наук, инженер по обслуживанию линейных ускорителей, отделение дозиметрии и физико-технического обеспечения лучевой терапии, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»; инженер, отделение лучевой терапии, Алматинский Онкологический Центр, Алматы, Қазақстан, +77074857830, e-mail: olzhas\_seitov@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-9477-3262;

**Датбаев К.Д.** – магистр технических наук, инженер по обслуживанию линейных ускорителей, отделение дозиметрии и физико-технического обеспечения лучевой терапии, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»; медицинский физик, отделение лучевой терапии, Алматинский Онкологический Центр, Алматы, Республика Казахстан, +77718507486, e-mail: kairdatbayev@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0453-2878.

**Адрес для корреспонденции:** Тулегенова А.Т., АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», пр.Абая 91, 050022, Алматы, Республика Казахстан.

# СИМУЛЬТАННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ, ВПЕРВЫЕ ВЫПОЛНЕННЫЕ В КАЗАХСТАНЕ: СЕРИЯ СЛУЧАЕВ

**А.М. АБДИКАРИМОВ<sup>1</sup>, А.Н. БЕКЕНОВА<sup>2</sup>, Н.С. НУРМАХАН<sup>3</sup>,  
Е.М. ШАЯХМЕТОВ<sup>4</sup>, Т.У. ТУГАНБЕКОВ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>Школа медицины, Назарбаев Университет, Астана, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>НАО «Медицинский Университет Астана», Астана, Республика Казахстан;

<sup>4</sup>Международный онкологический центр томотерапии «УМТ», Астана, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Для пациентов с заболеваниями сердца и сопутствующими новообразованиями симультанное хирургическое вмешательство может быть методом выбора. Однако стандартные клинические рекомендации по поводу этого вмешательства на данный момент отсутствуют.

**Цель исследования** – описать серию клинических случаев симультанного хирургического вмешательства при одновременно существующих сердечных патологиях и злокачественных новообразованиях, оценить целесообразность такого метода вмешательства и обсудить его преимущества и недостатки как способа лечения.

**Методы исследования:** Ретроспективный анализ включал 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин, возрастной диапазон – 49-74 года) с сочетанной патологией сердца и злокачественным новообразованием в других органах. Наиболее частыми заболеваниями сердца были ишемическая болезнь сердца и пороки клапанов, а наиболее частой операцией на сердце было аортокоронарное шунтирование. В анализ были включены клинические случаи новообразований в органах брюшной полости и грудной клетки.

**Результаты:** Средняя продолжительность симультанной хирургической операции составила  $322 \pm 76$  минут (среднее стандартное отклонение, диапазон от 220 до 470 минут), средняя кровопотеря –  $342 \pm 242$  мл (диапазон от 100 до 1000 мл). Летальность в стационаре составила 0%, среднее время пребывания в отделении интенсивной терапии составило 2,4 дня (диапазон от 1 до 5 дней), а в профильном отделении – 11,6 дней (диапазон от 5 до 21 дней), соответственно. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии, им проводилось консервативное лечение без дополнительных хирургических вмешательств. Во время периода наблюдения после выписки четверо пациентов умерли в течение 5 лет. Показатели 1-летней, 3-летней и 5-летней выживаемости составили 92,3%, 76,9% и 69,2%, соответственно.

**Заключение:** Симультанные операции могут быть методом выбора для пациентов с патологией сердца и сопутствующими злокачественными новообразованиями брюшной полости и грудной клетки. Такие сопутствующие патологии можно эффективно лечить одновременно. Это первое подобное исследование, проведенное в Центрально-Азиатском регионе и, в частности, в Казахстане.

**Ключевые слова:** симультантные операции, аортокоронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, клапанные заболевания сердца, рак легкого, аденокарцинома, почечно-клеточный рак, феохромоцитомы.

**Введение:** Всегда сложно решить, как лечить пациента с сердечными заболеваниями, у которого также есть другой диагноз, требующий хирургического лечения. Это особенно сложно в случаях сосуществования злокачественных опухолей и тяжелой ишемической болезни сердца. В настоящее время число пациентов с заболеваниями сердца и сопутствующими новообразованиями растет в связи со старением населения и совершенствованием методов диагностики рака. Для таких пациентов не существует строгих рекомендаций по лечению, поскольку решения зависят от каждого отдельного случая. Кроме того, при последовательном вмешательстве (сначала хирургическое лечение одной патологии, потом восстановление пациента, потом хирургическое лечение второй патологии) может пройти много времени. Поэтому пациенты, госпитализированные с патологиями сердца и одновременно существующим раковым забо-

леванием, требуют особого ухода и тщательного планирования хирургического лечения.

Первая статья, описывающая симультанную операцию на сердце с резекцией легкого, была опубликована в 1998 году [1]. В этой статье авторы описали серию клинических случаев, в которых пациенты перенесли симультанную операцию по поводу ишемической болезни сердца и резекцию легкого по поводу карциномы легкого. В настоящее время значительный прогресс в хирургических технологиях позволил проводить симультантные операции у таких пациентов в достаточно большом объеме. Проведение симультанной операции может предоставить пациентам ряд преимуществ, таких как однократное введение анестезии и только один период реабилитации после хирургического вмешательства.

На сегодняшний день опубликовано большое количество работ по теме симультантных операций на сердце и

на других органах. Однако из-за большого разнообразия патологий, индивидуальных особенностей пациентов и различных хирургических методик в разных странах почти вся информация представлена в виде описания отдельных клинических случаев. В небольшом количестве работ описываются серии случаев, в основном с патологиями сердца и заболеваниями одной анатомической группы (грудной или брюшной полости). Кроме того, в некоторых регионах, таких как Центральная Азия, в принципе отсутствует информация об успешном симультанном хирургическом лечении сочетанных патологий.

В настоящей статье мы анализируем лечение и послеоперационный период для 13 пациентов с патологиями сердца и различными новообразованиями в органах брюшной полости и грудной клетки, которым была проведена симультанная операция в нашем Центре.

**Цель исследования** – описать возможности и результаты симультанной кардиохирургической операции и хирургического лечения злокачественного новообразования на примере нашей серии клинических случаев, а также выделить преимущества и недостатки этой сложной хирургической процедуры.

**Материалы и методы:** Все хирургические вмешательства были проведены на базе АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан. До проведения этого ретроспективного исследования было получено соответствующее разрешение Локальной Комиссии по этике. Все участвовавшие в исследовании пациенты были проинформированы о цели исследования и подписали информированное согласие.

**Отбор пациентов.** Для анализа на возможность привлечения к исследованию были отобраны пациенты, перенесшие симультанную операцию в нашем Центре в период с 2012 по 2022 годы. В итоге было отобрано 13 пациентов (8 мужчин, 5 женщин) с двумя диагнозами, одним из которых была патология сердца, а вторым – злокачественное операбельное новообразование. Также был проведен поиск в медицинских записях следующей информации, касающейся данных пациента и одновременной операции: возраст и пол пациента, тип патологии сердца, тип онкологического заболевания, тип операции на сердце, тип онкохирургической операции, последовательность и продолжительность обеих операций, кровопотеря в течение всей процедуры, пребывание в отделении интенсивной терапии, пребывание в отделении неотложной помощи. В ходе долгосрочного наблюдения после проведения операции выбранные пациенты (или их родственники) были опрошены по телефону для получения следующей информации: фактическое общее состояние на момент опроса, предшествующие жалобы и/или диагностированные осложнения в период между операцией и опросом, или заявления о смерти пациента до проведения опроса. Долгосрочное наблюдение включало определение выживаемости в течение 1 месяца, 1 года, 3 и 5 лет.

**Методы анализа.** Исходные данные, извлеченные из медицинских карт, были использованы для расчета средних/медианных значений. Представленные в работе количественные данные приведены либо в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение, либо в виде медианного значения с указанием минимального и максимального значений. Для расчета показателей выживаемости за разные периоды (1-летний, 3-летний и 5-летний периоды) мы использовали функцию выживаемости Каплана-Мейера.

**Результаты:** Максимальный возраст на момент операции составлял 74 года, минимальный – 49 лет, а средний –  $63,8 \pm 8,5$  года. В анализ были включены пациенты с определенными патологиями сердечно-сосудистой системы: ишемической болезнью сердца (ИБС), пороками клапанов, врожденными пороками сердца. Сосуществующие патологии, требующие хирургического вмешательства, включали злокачественные новообразования грудной клетки и брюшной полости. В данной работе представлена подробная структура серии клинических случаев, включая: 1) кардиологические и онкологические диагнозы, 2) сопутствующие заболевания, 3) гистологические диагнозы, 4) типы и последовательность хирургических вмешательств, 5) детали вмешательства: общая продолжительность симультанного хирургического вмешательства, кровопотеря, длительность пребывания в отделении интенсивной терапии/палате хирургического отделения (Таблица 1).

**Структура сопутствующих заболеваний.** Следующие сопутствующие заболевания были диагностированы у пациентов: артериальная гипертензия – 8 пациентов (62%), сахарный диабет 2-го типа – 1 пациент (8%), вторичный инфекционный эндокардит аортального клапана – 1 пациент (8%), хроническая обструктивная болезнь легких – 1 пациент (8%), у 4 пациентов (31%) сопутствующих заболеваний выявлено не было.

**Патоморфологические результаты.** При патолого-анатомическом обследовании были диагностированы следующие злокачественные новообразования: легких (плоскоклеточный рак, аденокарцинома), средостения (2 тератобластомы), желудочно-кишечного тракта (5 аденокарцином), почек и надпочечников (3 почечно-клеточные карциномы, феохромоцитомы).

**Хирургические вмешательства.** Большинству пациентов (8 из 13 пациентов, 62%) было проведено аортокоронарное шунтирование (АКШ) в сочетании с хирургическим лечением новообразования. Также были выполнены следующие операции: операция Бенгалла де Боно (2 пациента, 15%), замена сердечного клапана (3 пациента, 23%) и восстановление трехстворчатого клапана с восстановлением межпредсердной перегородки (1 пациент, 8%). У 10 пациентов (77%) первым хирургическим вмешательством была операция на сердце, у остальных трех пациентов первым вмешательством была некардиохирургическая операция. При операциях на сердце и легких выполнялась срединная стернотомия и обе операции были выполнены из одного доступа. У 9 пациентов операция была выполнена с применением аппарата искусственного кровообращения (АИК), у 8 пациентов была применена трансфузия крови. Подробная структура хирургических методов лечения представлена в Таблице 1.

**Исходы и осложнения.** У одного пациента во время операции (2-й этап) наблюдалось обильное геморрагическое кровотечение через дренажи из переднего средостения и перикарда (около 700 мл, при общем кровотечении 1000 мл, см. Таблицу 1, пациент №12). Была проведена рестернотомия. При осмотре полости перикарда и переднего средостения было отмечено диффузное кровотечение из мягких тканей и грудины. Произведен гемостаз. В послеоперационном периоде у одного пациента была поверхностная раневая инфекция (пациент №7), а у одного пациента наблюдалась пароксизмальная фибрилляция предсердий (пациент №2).

**Таблица 1 – Кардио- и онкодиагнозы, тип и детали хирургического лечения пациентов**

#	Пол	Возраст	Кардиодиагноз	Онко-диагноз	Сопутствующие заболевания	Этапы симулированной хирургии	Длит. АИК (мин)	Общая кровопотеря (мл)	Общ. длит. операции (мин)	ИТ / Стац. (дни)	Гистологический диагноз
1*	М	57	ИБС	Рак верхней доли правого легкого	АГ, СД 2-го типа.	(1) Лобэктомия правой верхней доли легкого (2) АКШ 4	-	200	300	3 / 17	Аденокарцинома
2*	М	74	ИБС	Рак правого легкого	АГ	(1) АКШ 1 (2) S3-сегментэктомия правого легкого	-	300	260	1 / 7	G2 плоскоклеточная карцинома
3*	М	64	Стеноз двустворчатого и аортального клапанов	Опухоль в средостении	-	(1) Резекция опухоли средостения (2) Операция Бенгалла – де Боно	145	300	270	1 / 11	Тератобластома
4	F	58	Регургитация аортального клапана	Опухоль в средостении	-	(1) Тимэктомия (2) Протезирование аортального клапана, АКШ 1	81	300	270	1 / 16	Тератобластома
5*	F	57	Регургитация аортального клапана	Рак прямой кишки	АГ	(1) Протезирование аортального клапана (bio) (2) Лапароскопическая абдоминально-перинеальная резекция	51	200	305	5 / 11	G2 аденокарцинома
6	М	49	Регургитация двустворчатого и аортального клапанов	Рак желудка	Вторичный инфекционный эндокардит аортального клапана	(1) Операция Бенгалла – де Боно (bio) (2) Лапаротомия, D2-гастрэктомия	114	500	470	4 / 9	G3 аденокарцинома
7	F	71	ИБС	Ректосигмоидный рак	-	(1) АКШ 3 (2) Лапароскопическая передняя резекция	48	240	310	2 / 10	G2 аденокарцинома
8	М	73	ИБС	Рак желудка	АГ, ХОБЛ	(1) АКШ 2 (2) D2-гастрэктомия	-	500	375	1 / 15	G2 аденокарцинома
9	М	74	Регургитация аортального клапана	Рак сигмовидной кишки	АГ	(1) Протезирование аортального клапана (bio) (2) Сигмоидэктомия	21	300	275	1 / 11	G2 аденокарцинома
10	F	68	ИБС	Рак правой почки	АГ	(1) АКШ 1 (2) Непрэктомия справа	-	100	220	3 / 10	Почечная карцинома
11	М	70	ИБС	Рак левой почки	АГ	(1) АКШ 3 (2) Лапароскопическая нефрэктомия	57	250	330	4 / 8	Почечная карцинома
12	М	61	ИБС	Рак правой почки	-	(1) АКШ 4 (2) Лапароскопическая нефрэктомия справа (3) Ресектотомия, гемостаз	132	1000	470	3 / 5	Почечная карцинома
13	F	53	Вторичный дефект передней перегородки, правого надспинального клапана	Феохромоцитомы	АГ	(1) Предсердная септопластика, пластика трикуспидального клапана (2) Адrenaлэктомия справа	38	110	335	2 / 21	Феохромоцитомы

Примечание: \* – пациенты, умершие в течение 5 лет после операции. АИК – аппарат искусственного кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, АКШ – аортотомия, АКШ – интенсивная терапия, Стац. – пребывание в специализированном подразделении стационара.

Средняя общая продолжительность симультанной операции составила  $322 \pm 76$  минут (диапазон – от 220 до 470 минут). Средняя операционная кровопотеря составила  $342 \pm 242$  мл (диапазон от 100 до 1000 мл). Летальность в стационаре составила 0%. Среднее время пребывания в отделении интенсивной терапии составило 2,4 дня (диапазон от 1 до 5 дней), а в профильном отделении – 11,6 дней (диапазон от 5 до 21 дней) соответственно. Все пациенты прошли консервативное лечение, и дополнительного хирургического вмешательства не потребовалось. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по дальнейшему лечению или наблюдению.

Из 13 пациентов один пациент умер через 1 месяц из-за желудочного кровотечения (диагностированное новообразование – аденокарцинома прямой кишки), один пациент умер из-за прогрессирования рака легких через 15 месяцев после операции, один пациент умер из-за осложнений хронической обструктивной болезни легких через 21 месяц после операции, один пациент умер из-за прогрессирования рака средостения через 45 месяцев после операции. Не было обнаружено никакой специфической взаимосвязи между сопутствующими заболеваниями и/или осложнениями и смертью пациентов. Показатели выживаемости оценивали с помощью функции выживаемости Каплана-Мейера и получили следующие значения: 92,3% - при 1-летней выживаемости, 76,9% - при 3-летней выживаемости и 69,2% - при 5-летней выживаемости.

**Обсуждение:** На сегодняшний день нет единого мнения о стратегии лечения пациентов с двумя одновременными диагнозами, одним из которых является заболевание сердца, а другим – онкологическое заболевание. Поскольку оба диагноза чрезвычайно серьезны и приводят к летальному исходу, при отсутствии своевременного лечения необходимо как можно быстрее найти наилучший вариант текущего лечения, чтобы снизить смертность.

До недавнего времени кардиохирургия с одновременными операциями по поводу заболеваний, не связанных с сердцем (например, рака), была довольно редким методом лечения. В настоящее же время комбинированная хирургия в основном включает операции на сердце и органах грудной клетки (например, удаление легкого или эзофагэктомия), но реже включает и другие операции, такие как абдоминальные. Например, имеется достаточно публикаций, описывающих серии клинических случаев одновременных операций на сердце + резекции легких [2-5] или операций по поводу рака пищевода [6,7]. Напротив, лишь немногие сообщения касаются патологий, не связанных с грудной клеткой: например, при операциях на сердце + резекции желудка по поводу рака [8] или операциях на сердце + различных иных раковых патологиях [9].

В нашем клиническом исследовании мы обобщили результаты комбинированных операций на сердце и вне сердца (независимо от органа). Существует важный социально-экономический фактор, который в значительной степени влияет на возможность проведения целенаправленных исследований в области симультанной хирургии. В странах с высоким уровнем экономического развития онкологическое хирургическое отделение в клинике часто имеет специализированные подразделения (например, кардиохирургии или хи-

рургии на органах грудной клетки), что позволяет проводить одновременные операции на сердце и определенных органах. В развивающихся странах, многие из которых относятся к региону Центральной Азии, отсутствует такое межструктурное взаимодействие, а также имеется ограниченный опыт фактического применения комбинированных хирургических методов лечения. Онкохирургам в таких странах часто приходится проводить онкологические операции на различных органах в тесном сотрудничестве с кардиохирургами при наличии сопутствующей сердечной патологии. Для повышения качества здравоохранения в таких странах крайне важно проведение клинических исследований по одновременным кардиохирургическим и онкологическим операциям, с оценкой эффективности таких симультанных подходов. Наше исследование является примером такой стратегии.

Симультанный хирургический подход сопряжен с некоторыми рисками/осложнениями, например, более длительной операцией, более длительной реабилитацией, более сильными болевыми ощущениями пациента из-за множественных хирургических воздействий (ран). Кроме того, осложнения после первой операции могут привести к осложнениям при проведении второй операции. Например, при проведении онкологической операции в качестве первого этапа повышается риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Однако обобщенные данные ряда клинических исследований показали, что комбинированная операция на сердце и резекция опухоли легкого приводят к относительно низкому уровню смертности и обеспечивают приемлемый уровень осложнений. Например, недавний мета-анализ, основанный на результатах 29 исследований, в которых приняли участие 536 пациентов, показал, что общая интраоперационная летальность составляет всего 1% [3]. Несмотря на более высокий уровень интраоперационной летальности при симультанной операции по сравнению с поэтапной (0-20,8% против 0-10% по данным десяти различных исследований), общая выживаемость в течение одного года достигает 79-100% [10]. Однако следует отметить, что в большинстве опубликованных данных описываются либо клинические случаи, либо серии случаев, поэтому проведение рандомизированного контролируемого исследования дало бы более надежную информацию по поводу постоперационных последствий.

У симультанного и поэтапного лечения есть свои плюсы и минусы. При поэтапном лечении, когда сначала проводится одна операция, а после реабилитации – другая, пациенту необходимо дважды провести общую анестезию, а общая продолжительность реабилитации увеличивается (это минус такого подхода). Кроме того, при хирургическом лечении онкологического диагноза на втором этапе этот вид лечения откладывается, что увеличивает риск метастазирования [11]. С другой стороны, при проведении онкологической операции в качестве первого этапа повышается риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Также необходимо учитывать тот факт, что при поэтапном подходе пациент дольше испытывает боль (дважды требуется анестезия), увеличивается время госпитализации и, соответственно, увеличиваются финансовые затраты на лечение одного пациента. С другой стороны, при симультанной операции пациент получает более серьез-

ную послеоперационную рану и дольше остается под наркозом. Имеются противоречивые сообщения о риске кровотечения после операции на сердце из-за применения антикоагулянтов. Некоторые авторы сообщают о повышенном риске [12], в то время как другие указывают на то, что это осложнение встречается довольно редко, а риск кровотечения при онкологических операциях с симультанной кардиохирургией такой же, как и без кардиохирургии [13]. При одновременной операции первым этапом обычно является кардиохирургический. Это улучшает приток крови к сердцу, и на втором этапе снижается риск сердечных осложнений. Кроме того, кардиохирургический этап – это асептическая операция, тогда как в большинстве случаев некардиохирургический этап является условно «септическим». Это означает, что выполнение кардиохирургического этапа первым снижает риск заражения чистой среды при операции. Однако, в зависимости от типа некардиохирургической операции, кардиохирургия может быть выполнена в качестве второго этапа.

Симультанная операция на сердце и органах грудной полости имеет свои очевидные преимущества: возможность выполнения обоих этапов через один разрез и относительная простота доступа. Более того, в настоящее время симультанная операция практически стала стандартом хирургического лечения заболеваний сердца и органов грудной полости – это эффективное и с точки зрения онкологии функционально безопасное лечение [14]. Например, в нашей клинике лечение таких пациентов проводится исключительно с помощью симультанной операции.

При проведении симультанных операций важным моментом является использование аппарата искусственного кровообращения. Следует отметить, что возможен риск долгосрочных эффектов аппаратов искусственного кровообращения на распространение онкологического процесса в организме пациента, поскольку искусственное кровообращение снижает силу иммунной системы, что косвенно влияет на способность организма элиминировать раковые клетки, а также увеличивает риск инфицирования послеоперационной раны. В ранних исследованиях рекомендовалось использовать вариант методики на работающем сердце (off-pump) из-за возможного повышенного риска распространения раковых клеток при использовании аппарата искусственного кровообращения [15]. Однако более поздние исследования показали отсутствие или незначительный прямой ассоциативный эффект АИК на распространение раковых клеток в организме [16,17]. Тем не менее, в целом рекомендуется использовать off-pump методику при выполнении аортокоронарного шунтирования, поскольку это уменьшает возможные осложнения [18]. В нашем случае операции с использованием искусственного кровообращения были применены у 9 из 13 пациентов.

При планировании симультанной операции следует рассматривать вышеперечисленные риски и преимущества с учетом индивидуального состояния каждого пациента. Также следует применять тактики, направленные на минимизацию общего риска для пациента, а именно, необходимо определять очередность кардиохирургической и онкохирургической операций исходя из совокупности рисков – метастазирования рака, получения пациентом вторичных инфекций, последствий

для сердечно-сосудистой системы, развития иммунных реакций при проведении операции с АИК. Кроме того, важным фактором успешности и снижения риска осложнений после симультанной операции является отлаженное внутригоспитальное координирование работы бригад кардиохирургов и профильных хирургов – для этого необходимо развивать такие мультидисциплинарные подразделения в рамках национальных клиник.

В целом, наши результаты хорошо согласуются с аналогичными клиническими исследованиями [4,7,9]. В будущем для получения надежных статистических результатов необходимо расширить нашу текущую выборку пациентов за счет пациентов с другими формами как злокачественных, так и доброкачественных новообразований. Это позволит провести статистическое сравнение сопутствующих операций по поводу сердечных заболеваний в сочетании с определенными типами онкологических заболеваний.

*Ограничения исследования.* Основным ограничением нашего исследования являлась сравнительно малая выборка пациентов с сосуществующими патологиями. При этом спектр сердечных и некардиальных патологий, а также сопутствующих заболеваний пациентов, был достаточно разнообразен. Соответственно, варьировал и объем проведенных операции на сердце: так, в рамках выборки всего из 13 пациентов мы проводили аорто-коронарное шунтирование различных классов (от 1 до 4), протезирование аортального и трикуспидального клапанов, операция Бенталла - де Боно. Аналогично у этих пациентов мы выявили злокачественные новообразования легких, средостения, желудочно-кишечного тракта, почек и надпочечников. Кроме этого, в нашем анализе мы не учитывали стадию онкологического заболевания, хотя от этой стадии может зависеть общий исход симультанной операции. Наконец, мы были ограничены в возможностях выявления половых и возрастных эффектов на результативность симультанной операции. Всё в совокупности сделало невозможным проведение в рамках данной работы более детального сравнения исходов и осложнений при различных сочетаниях факторов (сердечных и некардиальных патологий, стадии онкологического заболевания, возраста и пола пациентов). Другим ограничением исследования является его ретроспективный характер с включением в исследование только пациентов с симультанной операцией. Это, безусловно, ограничивает возможность получения данных об успешности симультанного подхода при конкретных сочетаниях конкретных типов кардиальных и некардиальных заболеваний. С другой стороны, наше ретроспективное исследование является начальным этапом детального изучения эффективности симультанных хирургических операций на сердце у пациентов с диагностированным раковым заболеванием. В последующем возможно проведение одно- или мультицентрового проспективного исследования, где пациенты с сосуществующими сердечными патологиями и онкологическими заболеваниями будут поделены на две группы: с симультанной операцией и последовательными операциями. Третьим фактором, ограничивающим наше ретроспективное исследование, является то, что в Центрально-Азиатском регионе нет единого регистра, специально предназначенного для пациентов, перенесших симультанные хирургические вмешательства. Поэтому мы включили в него только пациентов, перенесших

симультанные хирургические вмешательства в нашей клинике. Наконец, еще одна проблема связана с ограничением нашего доступа к информации о фактическом состоянии пациентов по истечении 5-летнего периода, поскольку некоторые из них были недоступны даже для дистанционного собеседования, а многие отказались от дальнейшего наблюдения – к сожалению, зачастую это результат низкой мотивации населения нашего региона к участию в клинических исследованиях. Однако, несмотря на вышеупомянутые ограничения, результаты описанной серии симультанного хирургического вмешательства подтверждают хорошую применимость этого подхода в качестве метода выбора даже у пожилых пациентов.

**Заключение:** Симультанные операции могут быть предпочтительным методом лечения для пациентов с определенными сочетаниями кардиальных патологий и онкологических заболеваний органов грудной клетки и брюшной полости. В нашем ретроспективном исследовании мы показываем, что пациенты с такими патологиями могут получать эффективное и безопасное лечение одновременно. Однако таких пациентов следует тщательно отбирать в соответствии с их личным анамнезом, чтобы они могли пройти симультанную операцию с минимальным количеством осложнений и последствий. Дальнейшие клинические исследования, охватывающие как можно большую часть стран Центрально-Азиатского региона, позволят нам лучше понять, насколько симультанное хирургическое лечение полезно для безопасного и экономически эффективного лечения сосуществующих сердечных и некардиальных патологий.

**Список использованных источников:**

1. Danton M.H., Anikin V.A., McManus K.G., McGuigan J.A., Campalani G. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: presentation of series and review of literature // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1998. – Vol. 13(6). – P. 667-672. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(98\)00088-8](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(98)00088-8)
2. Šantavý P., Szkorupa M., Bohanes T., Lonský V. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection // *Special issue: Cor et Vasa.* – 2015. – Vol. 57(2). – P. e82-e85. <https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2015.02.007>
3. Cheng S., Jiang Y., Li X., Lu X., Zhang X., Sun D. Perioperative outcomes of combined heart surgery and lung tumor resection: a systematic review and meta-analysis // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2021. – Vol. 16(1). – P. 227. <https://doi.org/10.1186/s13019-021-01607-7>
4. Ma X., Huang F., Zhang Z., Song F., Ou S. Lung cancer resection with concurrent off-pump coronary artery bypasses: safety and efficiency // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8(8). – P. 2038-2045. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.07.67>
5. Corzani R., Luzzi L., Lisi G., Capannini G., Marchetti L., Guaccio G., Marianello D., Lisi V., Ghisalberti M., Paladini P. Simultaneous lung and

cardiac surgery: first case of a totally robotic approach // *J. Thorac. Dis.* – 2020. – Vol. 12(8). – P. 4374-4377. <https://doi.org/10.21037/jtd-20-398>

6. Komarov R., Osminin S., Ismailbaev A., Ivashov I., Agakina Y., Schekoturov I. The first case of simultaneous surgical procedure for mitral valve disease and esophageal cancer // *Case Rep. Oncol.* – 2021. – Vol. 14(3). – P. 1665-1670. <https://doi.org/10.1159/000519827>
7. Liu B., Gu C., Wang Y., Wang X., Ge W., Shan L., Wei Y., Xu X., Zhang Y. Feasibility and efficacy of simultaneous off-pump coronary artery bypass grafting and esophagectomy in elderly patients // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8(28). – P. 46498-46505. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14824>
8. Shaikh I., Dedhia B., Sangle M., Maru N., Mathur S. Simultaneous radical gastrectomy and coronary artery bypass grafting: a case report // *Indian J. Surg.* – 2015. – Vol. 77(1). – P. 159-161. <https://doi.org/10.1007/s12262-015-1222-y>
9. Nandy K., Gangadhara B., Reddy S. Simultaneous surgical management of malignancy and coronary heart disease // *Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2024. – Vol. 40. – P. 433-439. <https://doi.org/10.1007/s12055-023-01682-6>
10. Tourmousoglou C.E., Apostolakis E., Dougenis D. Simultaneous occurrence of coronary artery disease and lung cancer: what is the best surgical treatment strategy? // *Interdisc. CardioVasc. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 19(4). – P. 673-681. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu218>
11. Milazzo V., Cosentino N., Campodonico J., Lucci C., Cardinale D., Cipolla C.M., Marenzi G. Characteristics, Management, and Outcomes of Acute Coronary Syndrome Patients with Cancer // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9(11). – P. 3642. <https://doi.org/10.3390/jcm9113642>
12. Van Haren R.M., Rajaram R., Correa A.M., Mehran R.J., Antonoff M.B., Hofstetter W.L., Sepesi B., Swisher S.G., Vaporciyan A.A., Walsh G.L., Rice D.C., Roth J.A. Preoperative heparin for lung cancer resection increases risk of reoperation for bleeding // *Seminars Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 32(2). – P. 337-343. <https://doi.org/10.1053/j.semthor.2019.12.001>
13. Jiang Y.-Q., Wang L.-Y., Hu S.-Q., Li X.-L., Zhou J., Qi Q., Dong J. Is it safe for the spinal metastasis patients with preoperative deep vein thrombosis to use low-molecular-weight heparin before surgery? A prospective study // *J. Clin. Neurosci.* – 2023. – Vol. 114. – P. 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2023.05.015>
14. Bazarov D.V., Gritsiuta A.I., Evseev E.P., Petrov R.V. Simultaneous minimally invasive uniportal atrial septal defect repair and pulmonary lobectomy: a case report // *Shanghai Chest.* – 2023. – Vol. 30. – P. 7-8. <https://doi.org/10.21037/shc-22-36>
15. Zhang M.K., Zhang H.W., Wu Q.Y., Xue H., Fan L.X. Coronary artery bypass grafting in patients with malignancy: a single-institute case series of eight patients // *BMC Surg.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 359. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01805-7>
16. Carrascal Y., Gualis J., Arévalo A., Fulquet E., Flórez S., Rey J., Echevarría J.R., Di Stefano S., Fiz L. Cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en pacientes oncológicos: influencia en la morbimortalidad quirúrgica y la supervivencia // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2008. – Vol. 61(4). – P. 369-375 [Carrascal Y., Gualis J., Arévalo A., Fulquet E., Flórez S., Rey J., Echevarría J.R., Di Stefano S., Fiz L. Cardiac surgery with extracorporeal circulation in cancer patients: influence on surgical morbidity and mortality and on survival // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2008. – Vol. 61(4). – P. 369-375 (in Spanish)]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18405517/>
17. Braile D.M., Évora P.R.B. Cardiopulmonary bypass and cancer dissemination: a logical but unlikely association // *Braz. J. Cardiovasc. Surg.* – 2018. – Vol. 33(1). – P. I-II. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0600>
18. Yang Y., Xiao F., Wang J., Song B., Li X.H., Li J., He Z.S., Zhang H., Yin L. Simultaneous surgery in patients with both cardiac and noncardiac diseases // *Patient Prefer Adherence.* – 2016. – Vol. 10. – P. 1251-1258. <https://doi.org/10.2147/PPA.S100588>

АНДАТПА

**ҚАЗАҚСТАНДА АЛҒАШ РЕТ ОРЫНДАЛҒАН ЖҮРЕК АУРУЛАРЫ ЖӘНЕ ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕР  
КЕЗІНДЕГІ СИМУЛЬТАНДЫ ХИРУРГИЯЛЫҚ ОПЕРАЦИЯЛАР:  
ЖАҒДАЙЛАР СЕРИЯСЫ**

А.М. Абдикаримов<sup>1</sup>, А.Н. Бекенова<sup>2</sup>, Н.С. Нурмахан<sup>3</sup>, Е.М. Шаяхметов<sup>4</sup>, Т.У. Туганбеков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>«Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>Медицина мектебі, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Медицинский Университет Астана» КЕАҚ, Астана, Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup>«UMIT» халықаралық онкологиялық томотерапия орталығы, Астана, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Жүрек аурымен қатар қосымша ісік ауруы бар науқастар үшін бір мезгілді хирургиялық араласу таңдауы әдіс болуы мүмкін. Дегенмен қазіргі таңда осындай араласуда стандартты клиникалық нұсқаулар жоқ.

**Зерттеудің мақсаты** – жүрек патологиясымен қатар жүретін қатерлі ісіктерді бір мезгілде хирургиялық араласудың бірқатар клиникалық жағдайларын сипаттау, бұл араласу әдісінің өзектілігін бағалау және емдеу әдісі ретінде оның артықшылығымен кемшіліктерін талқылау.

**Әдістері:** Ретроспективті талдауға жүрек патологиясы және басқа ағзаларда қатерлі ісігі бар 13 науқас (8 ер және 5 әйел, жас аралығы – 49-74 жас) алынды. Ең жиі жүрек аурулары ол жүректің ишемиялық ауры және қақпақша ақауы, ал жүрекке жиі жасалатын ота – аортокоронарлы шунттау болды. Талдауға кеуде торының және іш қуысың түзілістері бар клиникалық жағдайлар алынды.

**Нәтижелері:** Бір мезгілде жасалатын отаның орташа ұзақтылығы 322±76 минут (орташа ү стандартты ауытқу, 220 дан 470 минутқа дейінгі диапазон), орташа қан жоғалту көлемі 342±242 мл (100 ден 1000 мл-ға дейінгі диапазон). Аураханана өлім-жітім 0% құрады, жан сақтау бөлімінде орташа 2,4 күн (1-ден 5 күнге дейінгі диапазон), ал бейіндік бөлімде 11,6 күнді (5-тен 21 күнге дейінгі диапазон) құрады. Барлық науқастар қанағаттанарлық жағдайда шығарылды, оларға қосымша хирургиялық араласусыз тек қана консервативті ем қолданылды. Шығарғаннан кейін бақылау кезеңінде 4 науқас 5 жылдың ішінде қайтыс болды. 1-жылдық, 2-жылдық, 3-жылдық өмір сүру уақыты сәйкесінше 92,3%, 76,9% және 69,2% құрады.

**Қорытынды:** Жүрек аурымен қатар қосымша кеуде торының және іш қуысың қатерлі ісіктері бар науқастарға бір мезгілді хирургиялық ем таңдауы әдіс болуы мүмкін. Мұндай қатарлас ауруларды бір уақытта тиімді емдеуге болады. Бұл Орталық Азия аймағында және атап айтқанда Қазақстандағы жүргізілген мұндай бірінші зерттеу.

**Түйінді сөздер:** бір мезгілді ота, аортокоронарлы шунттау, жүректің ишемиялық ауруы, жүректің қақпақша аурулары, өкпенің қатерлі ісігі, аденокарцинома, бүйрек-жасушалы обыр, феохромоцитома.

## ABSTRACT

### SIMULTANEOUS SURGICAL OPERATIONS FOR HEART DISEASES AND MALIGNANT TUMORS, PERFORMED FOR THE FIRST TIME IN KAZAKHSTAN: A SERIES OF CASES

A.M. Abdikarimov<sup>1</sup>, A.N. Bekenova<sup>2</sup>, N.S. Nurmakhan<sup>3</sup>, Y.M. Shayakhmetov<sup>4</sup>, T.U. Tuganbekov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Scientific Medical Center" JSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>School of Medicine, Nazarbayev University, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Astana Medical University" NCJSC, Astana, the Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup>YMIT" International Oncological Tomotherapy Center, Astana, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** For patients with heart disease and concomitant neoplasms, simultaneous surgery may be the method of choice. However, there are currently no standard clinical guidelines for this intervention.

**The study aimed** to describe a series of clinical cases of simultaneous surgical intervention in simultaneously existing cardiac pathologies and malignant neoplasms, evaluate the feasibility of such an intervention method, and discuss its advantages and disadvantages as a treatment method.

**Methods:** A retrospective analysis included 13 patients (8 men and 5 women, age range – 49-74 years) with combined cardiac pathology and malignant neoplasm in other organs. The most common heart diseases were coronary artery disease and valvular defects, and the most common heart surgery was coronary artery bypass grafting. The analysis included clinical cases of neoplasms in the organs of the abdominal cavity and the chest.

**Results:** The average duration of simultaneous surgery was 322±76 minutes (mean ± standard deviation, range from 220 to 470 minutes), and the average intraoperative blood loss was 342±242 ml (range from 100 to 1000 ml). The mortality rate in the hospital was 0%, the average stay in the intensive care unit was 2.4 days (range from 1 to 5 days), and in the specialized department – 11.6 days (range from 5 to 21 days), respectively. All patients were discharged in satisfactory condition and underwent conservative treatment without additional surgical interventions. During the follow-up period after discharge, four patients died within 5 years. The 1-year, 3-year, and 5-year survival rates were 92.3%, 76.9%, and 69.2%, respectively.

**Conclusion:** Simultaneous operations may be the method of choice for patients with heart pathology and concomitant malignant neoplasms of the abdominal cavity and the chest. Such concomitant pathologies can be effectively treated simultaneously. This is the first such study conducted in the Central Asian region, particularly Kazakhstan.

**Keywords:** simultaneous operations, coronary artery bypass grafting, coronary artery disease, valvular heart disease, lung cancer, adenocarcinoma, renal cell carcinoma, pheochromocytoma.

**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 – Абдикаримов А.М., Бекенова А.Н., Нурмахан Н.С., Шаяхметов Е.М., Туганбеков Т.У.; научный дизайн – Абдикаримов А.М., Шаяхметов Е.М., Туганбеков Т.У.; исполнение заявленного научного исследования – Абдикаримов А.М., Бекенова А.Н., Нурмахан Н.С., Шаяхметов Е.М., Туганбеков Т.У.; интерпретация заявленного научного исследования – Абдикаримов А.М., Туганбеков Т.У.; создание научной статьи – Абдикаримов А.М., Бекенова А.Н., Нурмахан Н.С., Шаяхметов Е.М., Туганбеков Т.У.

**Сведения об авторах:**

**Абдикаримов А.М. (корреспондирующий автор)** – руководитель отдела общей и торакальной хирургии, АО «Национальный научный медицинский центр», г. Астана, Республика Казахстан, тел. +77055003136, e-mail: a.abdikarimov@nnmc.kz, ORCID ID: 0009-0000-0954-896X;

**Бекенова А.Н.** – врач-резидент, Школа медицины, Назарбаев Университет, г. Астана, Республика Казахстан, тел. +77011931958, e-mail: abekenova@nu.edu.kz, ORCID ID: 0000-0003-2403-5913;

**Нурмахан Н.С.** – врач-резидент, НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан, тел. +77782997125, e-mail: nurmakhannazerke@mail.ru, ORCID ID: 0009-0007-7140-5477;

**Шаяхметов Е.М.** – директор, Международный онкологический центр томотерапии «YMIT», г. Астана, Республика Казахстан, тел. +77761132099, e-mail: erzhan\_1965@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-9124-3650;

**Туганбеков Т.У.** – д.м.н., проф., НАО «Медицинский Университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан, тел. +77015187987, e-mail: tuganbekovturlybek@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5936-1674.

**Адрес для корреспонденции:** Абдикаримов А.М., пр-т Абылай хана 42, Астана 010000, Республика Казахстан.

# ХРОМ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.М. ИЗТЛЕУОВ<sup>1</sup>, А.Б. ТУЛЯЕВА<sup>1</sup>, Г.М. ИЗТЛЕУОВА<sup>1</sup>, Б.Т. БАЙЗАКОВ<sup>1</sup>,  
Э.А. КЫДЫРБАЕВА<sup>1</sup>, А.Ж. КАХХАРОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М.Оспанова», Актюбе, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Согласно данным международного агентства по изучению рака (IARC), шестивалентный хром Cr(VI) признан профессиональным канцерогеном I группы. Доказано, что Cr(VI) связан с раком легких, полости носа и околоносовых пазух. Исследование на Балтиморской когорте (2357 человек) продемонстрировало положительную корреляцию между кумулятивным воздействием Cr(VI) и уровнем смертности от рака легких. В западном регионе Казахстана в Актюбинской области сформировалась устойчивая антропогенная хромовая биохимическая провинция, в результате многолетней деятельности предприятий АО ТНК «Казхром» и АО «Актюбинский завод хромовых соединений», которая оказывает влияние на здоровье населения данного региона. Обследование рабочих завода ферросплавов (возраст 50-59 лет) показало, что в течение 15 лет смертность среди них была существенно выше, чем у остального населения: у мужчин – в 3,3 раза, у женщин – 7,9 раза. Имеется огромный материал по воздействию на организм шестивалентного хрома, который нуждается в упорядочивании и раскрытии роли последнего в канцерогенезе.

**Цель статьи** – освещение роли шестивалентного хрома в канцерогенезе.

**Методы:** Проведен анализ данных MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials для отбора и анализа релевантной информации за последние 10 лет по ключевым словам: шестивалентный хром, канцерогенез, тяжелые металлы, онкогенез. Всего найдено 173 источника, включено в анализ 50.

**Результаты:** В теле человека Cr(VI) может вступать в реакцию с клеточными восстановителями с образованием Cr(V), Cr(IV) и, в конечном счете, Cr(III). Последнее может привести к образованию высокотоксичных аддуктов Cr(III) ДНК в ядре клетки. Промежуточные соединения могут вызывать повреждения ДНК или перекрестных связей ДНК-белок. Предлагается несколько механизмов канцерогенности хрома. Cr-индуцированный канцерогенез, вероятно, зависит от ткани, типа клеток, концентрации Cr(VI), времени воздействия, хромосомной нестабильности, ядерного белка I индукции, аддукции ДНК и образования свободных радикалов; реакционной способности промежуточных соединений Cr(V) и Cr(IV). Эпигенетическое изменение экспрессии генов рассматривается как ключевой элемент канцерогенеза.

**Заключение:** Понимание механизмов канцерогенеза важно для профилактики и лечения рака, индуцированного Cr(VI). Необходимы стратегические разработки по профилактике онкогенеза в хромовой биохимической провинции.

**Ключевые слова:** шестивалентный хром, канцерогенез, тяжелые металлы, онкогенез.

**Введение:** По данным Международного агентства по изучению рака (IARC), шестивалентный хром признан профессиональным канцерогеном I-ой группы [1]. В научной литературе достаточно доказательств связи Cr(VI) с раком легких, полости носа и околоносовых пазух [2]. Исследование, основанное на Балтиморской когорте, состоявшей из 2357 участников, продемонстрировало высокую положительную корреляцию между кумулятивным воздействием Cr(VI) и уровнем смертности от рака легких [3]. Европейская комиссия провела оценку социально-экономического воздействия на здоровье человека, по итогам которой шестивалентный хром и диоксид кремния имели сильную связь со смертностью от рака [4]. Воздействие Cr(VI) существует во многих отраслях промышленности и работники часто подвергаются его воздействию при вдыхании и кожном контакте [5]. Шестивалентный хром содержится в выхлопных газах автомобилей и в табачных изделиях, таких как традиционные, электронные сигареты, кальяны [6]. Подсчитано, что 66% существующих или бывших мест захоронения опасных отходов, включенных в список национальных приоритетов, также содержат хром [7]. В Актюбинской области Республики Казахстан сформировалась устойчивая антропогенная хромо-

вая биохимическая провинция [8], в результате многолетней деятельности предприятий АО ТНК «Казхром» и АО «Актюбинский завод хромовых соединений», которая оказывает влияние на здоровье населения данного региона и соседних областей. Обследование работников завода ферросплавов показало, что за 15 лет смертность от рака у рабочих завода была выше, чем в среднем среди населения: среди лиц в возрасте 50-59 лет у мужчин – в 3,3 раза, у женщин – в 7,9 раза. Наибольший удельный вес среди всех случаев смерти от рака приходился на рак желудка – 37% и легких – 15,8% [9].

**Цель статьи** – освещение роли шестивалентного хрома в канцерогенезе.

**Материалы и методы:** Проведен анализ данных MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials для отбора и анализа релевантной информации за последние 10 лет по ключевым словам: шестивалентный хром, канцерогенез, тяжелые металлы, онкогенез. Всего было найдено 173 источника, 50 из которых включены в анализ с учетом валентности исследуемого металла.

**Результаты:** Cr – редкий элемент, встречающийся в природе, его наиболее стабильными формами являются трехвалентный Cr(III) и шестивалентный

хром Cr(VI). Благодаря своей стабильности в присутствии воды и кислорода они считаются биологически и экологически значимыми. Cr(III) является необходимым микроэлементом в рационе человека, он поддерживает метаболизм глюкозы и участвует в регуляции уровня глюкозы в крови, поскольку оказывает синергическое действие с инсулином. И наоборот, Cr(VI) является канцерогенным при вдыхании и/или проглатывании в больших количествах. Цитотоксичность Cr означает его способность вызывать повреждение живых клеток, особенно в более высоких концентрациях. В своей шестивалентной форме Cr проявляет сильные цитотоксические эффекты благодаря своим сильным окислительным свойствам. При воздействии Cr(VI) может проникать через клеточные мембраны и превращаться в Cr(III) внутри клетки. В результате этого преобразования образуются реактивные промежуточные продукты и свободные радикалы, что приводит к окислительному стрессу и последующему повреждению клеток. Cr(VI) вмешивается в важные клеточные процессы, нарушает механизмы репарации ДНК и вызывает генотоксичность, что в конечном итоге способствует развитию рака. Кроме того, Cr(VI) может приводить к выработке активных форм кислорода, вызывая перекисное окисление липидов и повреждение белков. Повышенные уровни активных форм кислорода вызывают окислительный стресс, приводящий к перекисному окислению липидов и дегградации клеточных белков. Кроме того, Cr(VI) может напрямую действовать на ДНК, нарушая репарацию несоответствий ДНК и, как следствие, вызывая нестабильность генома [10].

Хром может находиться в трех разных состояниях: Cr(0), Cr(III) и Cr(VI); и только Cr(VI) является известным канцерогеном. Экологическое и профессиональное воздействие Cr(VI) через воду, воздух или почву на свалке стало серьезной проблемой общественного здравоохранения и связано с раком легких у человека. Изменения в сигнальных путях и окислительный стресс считаются причинными факторами в ответ на воздействие Cr(VI). Сообщалось, что эпигеном изменяется под действием хрома, состояние хроматина изменяется за счет модификаций гистонов, а также ландшафта метилирования ДНК. Также было показано, что нарушение регуляции микроРНК играет важную роль в Cr(VI)-индуцированной трансформации клеток, канцерогенезе и ангиогенезе. Интерлейкин-8 индуцировался обработкой Cr(VI), который был основным индуктором ангиогенеза с повышенной регуляцией посредством активации оси IGF-IR/IRS1 и сигнального пути ERK/HIF-1 $\alpha$ /NF- $\kappa$ B. Этот результат позволяет предположить, что сигнальный путь miR-143/IL-6/HIF-1 $\alpha$  играет жизненно важную роль в Cr(VI)-индуцированной злокачественной трансформации клеток и канцерогенезе [11].

Связанный с лигандом Cr(III) проникает в клетки посредством фагоцитарного механизма или путем неспецифической диффузии. Субклеточный Cr(VI) хранится в виде хромат-оксаниона (CrO<sub>4</sub>), а хромат-анионы используют сульфатные транспортеры на поверхности клетки для проникновения внутрь. Как только Cr(VI) попадает в клетку, он становится токсичным, поскольку при восстановлении до Cr(III) вместе с аскорбатом и биологическими тиолами, такими

как глутатион (GSH), образуются остатки цистеин-аминоалкановой кислоты и активные формы кислорода. Cr(VI) остается серьезной проблемой для здоровья, способствуя развитию широкого спектра видов рака: рак предстательной железы, костей, лейкемию, лимфому, рак почек, желудочно-кишечного тракта, головного мозга и легких [12].

Профессиональное воздействие и загрязнение окружающей среды являются распространенными путями воздействия токсичных металлов. Накопление металлов в почве приводит к их переходу во флору и фауну. Основным источником воздействия токсичных элементов на человека является питание. Есть предположение о биоаккумуляции токсичных металлов в толстой кишке и их участие в развитии онкологического процесса. Проведено обследование группы из 104 пациентов с различными заболеваниями толстой и прямой кишки, из которых у 76 был диагностирован рак. В биоптатах опухолей наблюдали значительно более высокое присутствие Cr. Молекулярные данные о влиянии Cr на толстую кишку были получены как в исследованиях *in vivo*, так и *in vitro*. Cr индуцирует амплификацию центросом в клетках рака толстой кишки HCT116. Известно, что центросома играет роль в онкогенезе и инвазивности раковых клеток. Авторы обнаружили, что Cr(VI) способен индуцировать центросому и тем самым способствовать прогрессированию рака по пути ROS-ATF6-PLK4 [13].

Молекулярные исследования показали, что воздействие Cr(VI) приводит к снижению экспрессии p53 и RKP, при этом наблюдается увеличение галектина и С-тус. Следует отметить, что нарушение экспрессии p53, связанное с воздействием Cr(VI), может существенно повлиять на возникновение колоректального рака. Снижение экспрессии p53 нарушает контроль клеточного цикла, что приводит к неконтролируемой пролиферации и росту опухоли. Нарушение функции p53 нарушает механизмы репарации ДНК, что приводит к накоплению генетических aberrаций и повышению агрессивности опухоли [14].

Мета-анализ показал повышенный риск развития рака желудка у работников, подвергшихся воздействию хрома, и повышенный уровень смертности от рака желудка в хром-загрязненных регионах. Воздействие Cr(VI) увеличивает риск развития рака головного мозга и злокачественной лимфомы и повышает смертность от рака легких, мочевого пузыря и поджелудочной железы среди работников кожевенной промышленности. Также показано, что Cr(VI) вызывает рак дыхательной системы, ротоглотки, предстательной железы и желудка, увеличивает риск развития рака гортани, мочевого пузыря, почек, яичек, щитовидной железы и костей [15].

В настоящее время влияние хрома связывают с целым рядом заболеваний: от кожного воздействия, которое вызывает сенсibilизацию к гаптенам через механизм активации воспалительных клеток, до канцерогенности при различных формах воздействия и механизмах, включая нестабильность генома или эпигенетические изменения [16], а также респираторные, печеночные, почечные и репродуктивные проблемы и неврологические расстройства [17]. В этом кратком обзоре обобщены наиболее актуальные результаты в об-

ласти Cr(VI) канцерогенеза с акцентом на молекулярные и эпигенетические механизмы.

Эпителиальные клетки могут трансдифференцироваться в подвижные мезенхимальные клетки посредством динамического процесса, известного как эпителиально-мезенхимальный переход (EMT). EMT имеет решающее значение для эмбрионального развития и заживления ран, но также способствует развитию таких заболеваний человека, как фиброз органов и прогрессирование рака. Шестивалентный хром двояко влияет на эпителиально-мезенхимальный переход, иногда он может стимулировать, а иногда ингибировать процесс EMT [18].

Первоначально серьезную озабоченность вызывало только ингаляционное воздействие Cr(VI), однако впоследствии было замечено, что всасывание в пищеварительном тракте также может приводить к канцерогенной активности. Хотя последствия перорального воздействия уменьшаются из-за химического восстановления Cr(VI) в кишечнике, однако это явление не препятствует попаданию хрома в ткани – мышечные, что позволяет развиваться заболеванию [19]. Мета-анализ эпидемиологических когортных исследований, проведенных среди населения, потребляющего загрязненную воду, показал повышенный риск развития нескольких видов рака, включая рак желудка, желудочно-кишечного тракта, почек, мочеполовой системы, костей, головного мозга, носоглотки и легких, а также лейкемию и лимфому. Cr(VI) индуцирует широкий спектр повреждений ДНК и способствует индукции неоплазии в нескольких органах, помимо дыхательной системы, благодаря своей способности к биотрансформации во всех видах клеток [20].

Токсичность и канцерогенность Cr(VI) обусловлена их способностью легко проникать в клетки через изоэлектрические и изоструктурные каналы переноса анионов, которые используются для транспортировки ионов  $\text{HPO}_4^{2-}$  и  $\text{SO}_4^{2-}$  [21]. Хотя соединения Cr(VI) не связываются непосредственно с ДНК, промежуточные продукты и побочные продукты метаболизма Cr(VI) могут вызывать широкий спектр повреждений через аддукты ДНК и поперечные сшивки. Примечательно, что образование активных форм кислорода (АФК) посредством детоксикации в основном ответственно за Cr(VI) – индуцированные клеточные повреждения, такие как повреждения ДНК, цитотоксичность и развитие опухоли [22]. Известно, что Cr(III), (IV), (V) и (VI) продуцируют внутриклеточные АФК. Во время внутриклеточного восстановления Cr(VI) гидроксильные радикалы образуются в результате фентоподобных реакций в присутствии перекиси водорода [23]. Эндогенные супероксидные анионы и перекись водорода продуцируют гидроксильные радикалы посредством реакций, подобных реакции Габера-Вейса, в присутствии Cr(VI) [24]. Поглощители активных форм кислорода – аскорбиновая кислота и глутатион – способны обнаруживать и восстанавливать Cr(VI) до Cr(III), однако они также продуцируют свободные радикалы, гидроксильные радикалы и повреждающие ДНК промежуточные продукты, такие как Cr(V) и Cr(IV) [25].

АФК, включая гидроксильные радикалы, синглетный кислород, пероксиды и супероксиды, могут служить важными вторичными мессенджерами и активна-

торами различных путей, включая апоптоз, клеточную сигнализацию и гомеостаз [26]. Установлено, что Cr(VI) индуцирует активацию NF- $\kappa$ B, AP-1 и Nrf 2, которые имеют важное значение для развития рака [27]. Гидроксильные радикалы способны вступать в реакцию с остатками гуанина и образовывать радикальные аддукты, такие как 8-гидроксидезоксигуанозин (8-OH-dG), который является важным маркером окислительного повреждения при раке [28]. Накопление АФК может привести к окислительному стрессу и способствовать хроническому воспалению, метаболическому перепрограммированию, генетической нестабильности и развитию рака [29]. Аддукты, образующиеся в результате конъюгации Cr и АФК-поглощителей, включая GSH-Cr-ДНК, могут генерировать объемные аддукты и блокировать правильную репликацию и репарацию ДНК [30]. ДНК путем внутриклеточного восстановления в виде апуриновых/апириимидиновых участков и, взаимодействуя с белками, аминокислотами или непосредственно с ДНК, вызывает разрывы ДНК [31]. При внутриклеточном восстановлении Cr(VI) может образовывать объемные бинарные аддукты Cr(III) (Cr(III)-ДНК), а также тройные аддукты, т.е. Cr(III)-лиганд-ДНК. Последние более мутагенны, чем бинарные аналоги Cr(III)-ДНК, и 90% мутагенных повреждений приходится именно на тройные комплексы [32]. Опубликованные данные об изменениях в структуре хроматина в ответ на острое и хроническое воздействие Cr(VI) позволяют предположить, что механизмы, управляющие транскрипционным ответом, индуцированным Cr(VI), различаются в зависимости от дозы. Это может влиять на молекулярные механизмы, приводящие к канцерогенезу, так как структурные изменения хроматина не коррелируют с изменениями глобального транскрипционного ответа, однако влияют на уровни экспрессии генов в целевых областях в зависимости от концентрации Cr(VI) [33].

Предлагается несколько механизмов для объяснения канцерогенности, вызванной хромом. Cr-индуцированный канцерогенез, вероятно, зависит от ткани, типа клеток, концентрации Cr(VI), времени воздействия и изоформ некоторых белков теплового шока, хромосомной нестабильности, ядерного белка I (Nupr) индукции, аддукции ДНК и образования свободных радикалов, а также реакционной способности промежуточных соединений Cr(V) и Cr(IV) [34]. Эпигенетическое изменение экспрессии генов рассматривается как ключевой элемент канцерогенеза.

Более стабильные валентности хрома Cr(VI) и Cr(III), распознаются как канцерогены в экспериментах *in vitro* с помощью Cr-индуцированных ДНК – белковых комплексов. Эксперименты *in vivo* показали, что канцерогенность Cr(III) является неопределенной и её ещё предстоит исследовать [35]. Хотя механизм канцерогенности хрома до конца не изучено, общепризнано, что основной причиной является повреждение ДНК / нестабильность генома и образование АФК. Установлено, что Cr(VI) изменяет эпигенетический профиль клеток посредством метилирования ДНК и модификации гистонов [36], что препятствует рекрутированию белков репарации несоответствующей ДНК и облегчает индукцию очагов  $\gamma$ -H2AX, при-

водя к разрывам ДНК и инициации p53-опосредованного апоптоза [37]. Результаты, подобные этим, показывают наличие взаимосвязи между эпигенетическими изменениями под воздействием хрома и канцерогенезом [38]. По сравнению с метилированием ДНК и пост-трансляционными модификациями гистонов о влиянии Cr(VI) на микроРНК известно меньше. МикроРНК регулирует широкие пути транскрипции; Cr(VI) нарушает определенные пути транскрипции посредством прямого дерегулирования профиля экспрессии микроРНК. Последние годы все большее число исследований показало, что как кратковременное, так и длительное воздействие Cr(VI) вызывает глобальные изменения в эпигенетических модификациях и экспрессии некодирующей РНК (микроРНК) в клетках. МикроРНК является важным регулятором экспрессии генов и участвует в формировании, развитии и метастазировании опухолей [39].

Недавно L. Wang с соавт. сообщили, что Cr(VI) индуцирует постоянные и наследуемые транслокации хромосом, анеуплоидность и полиплоидность, амплификацию центросом и дефекты репарации ДНК. Регулирующий фенотип благоприятствовал росту раковых клеток вследствие дисбаланса, обусловленного наследственностью и постоянным характером хромосомных транслокаций [40].

Метаболическое перепрограммирование ключевых путей энергетического метаболизма важно для выживания и роста раковых клеток и опухолей. Все трансформированные Cr(VI) клетки не имели изменений в своих митохондриальных дыхательных функциях по сравнению с пассажированными контрольными клетками. Однако, хотя митохондриальная дисфункция не возникает во время Cr(VI)-индуцированной трансформации клеток легких, она возникает во время развития опухоли [41].

Канцерогенное действие Cr(VI) в основном изучалось при раке легких, поскольку легкие являются основной мишенью Cr(VI). Cr(VI) хорошо известен своей способностью трансформировать нормальные эпителиальные клетки легких человека, такие как клетки BEAS-2B и 16HBE; трансформированные клетки проявляют свойства, подобные раковым и раковым стволовым клеткам (CSC). Было идентифицировано множество механизмов, способствующих канцерогенезу легких, индуцированному Cr(VI), включая окислительный стресс, повреждение ДНК, аномальную сигнальную трансдукцию и воспалительные реакции. Хотя Cr(VI)-индуцированные генотоксичность и мутагенность считаются основными механизмами канцерогенеза Cr(VI), все большее число исследований показывает, что измененные эпигенетические модификации и нарушение регуляции некодирующих РНК способствуют индуцированному онкогенезу в последующие годы [42].

Метилирование ДНК как основной тип эпигенетической модификации интенсивно изучалось в контексте воздействия Cr(VI). Фундаментальные изменения в статусе метилирования ДНК были обнаружены в клетках крови и легких у рабочих, подвергшихся воздействию Cr(VI), а также в подвергшихся воздействию Cr(VI) и трансформированных эпителиальных клетках легких. Поскольку повреждение ДНК представляет собой один

из основных генотоксических эффектов Cr(VI), в некоторых исследованиях изучалась роль метилирования ДНК в вызванных Cr(VI) повреждениях ДНК и дисфункции системы репарации ДНК. Воздействие Cr(VI) вызывает повышенное повреждение ДНК и снижение экспрессии p16INK4a в клетках 16HBE [43]. Сниженная экспрессия p16INK4a и aberrантно повышенное метилирование промотора p16INK4a были также обнаружены у рабочих с раком лёгких, подвергавшихся длительным (более 15 лет) воздействиям Cr(VI), что позволяет предположить участие гиперметилирования p16INK4a в Cr(VI)-индуцированном канцерогенезе [44].

Cr(VI) вызывал ген-специфичные модификации гистонов, которые приводили к изменению экспрессии генов. Измененные глобальные и ген-специфические модификации гистонов и возникающие в результате изменения экспрессии генов, такие как ингибирование опухолевого супрессора MLH1, способствуют канцерогенезу Cr(VI). Было показано, что хроническое воздействие низких доз шестивалентного хрома трансформирует клетки с возникновением свойств, присущих предраковым клеткам. Нарушение механизма модификации гистона ДНК способствует развитию генотоксических эффектов, приводя к возникновению или прогрессированию онкологического процесса [45]. Гликолитические сдвиги и развитие гликолиза играют важную роль в поддержании злокачественных фенотипов Cr(VI)-трансформированных клеток, поскольку обращение гликолитического сдвига за счет истощения глюкозы значительно ингибировало рост, онкоподобные свойства и туморогенность трансформированных клеток [46].

Нарушение регуляции экспрессии микроРНК играет важную роль в Cr(VI)-индуцированной трансформации клеток, канцерогенезе и ангиогенезе. Воздействие Cr(VI) приводило к изменению глобальной экспрессии микроРНК в клеточной линии бронхиальных фибробластов человека WTHBF-6. Анализ путей *in silico* показал, что эти измененные микроРНК были обогащены путями, участвующими в канцерогенезе [47].

Кверцетин (антиоксидантный флавоноид) ингибировал Cr(VI)-индуцированную активацию каскада miR-21/PDCD4 в клетках BEAS-2B за счет снижения генерации АФК. Кверцетин ингибировал Cr(VI)-индуцированную злокачественную трансформацию и подавлял рост ксенотрансплантатной опухоли из Cr(VI)-трансформированных клеток, что указывает на профилактическую и терапевтическую роль кверцетина при раке легких, вызванном Cr(VI) [36].

Было показано, что воздействие Cr(VI) вызывает повреждение ДНК и последующую активацию генов репарации ДНК. Воздействие Cr(VI) на клетки В-лимфоцитов человека HMy2.CIR вызывало глобальные изменения экспрессии микроРНК. Механистические исследования показали, что длительное воздействие Cr(VI) увеличивает экспрессию c-Myc за счет снижения уровня miR-494. Это позволяет предположить, что ингибирование каскада miR-494/c-Myc способствует иницированию рака легких при длительном воздействии Cr(VI) [48].

Однако большинство процессов канцерогенеза остаются малоизученными, и углубленное обсуждение этих исследований выходит за рамки настоящего обзора.

**Обсуждение:** Хроническое воздействие Cr(VI) усиливает экспрессию протоонкогена с-Мус, что вносит значительный вклад в Cr(VI)-индуцированную трансформацию клеток, свойство раковых стволовых клеток (CSC) и онкогенез. Протоонкоген с-Мус является главным регулятором аномального метаболизма раковых клеток, и накопленные данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции метаболизма играет важную роль как в развитии, так и в прогрессировании рака. Однако мало что известно о роли нарушения регуляции метаболизма в канцерогенезе Cr(VI). Было обнаружено, что в клетках, трансформированных Cr(VI), наблюдается гликолитический сдвиг, который зависит от активации с-Мус. Гликолитический сдвиг в клетках, трансформированных Cr(VI), приводит к увеличению продукции ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА) и усилению ацетилирования гистонов. Это, в свою очередь, повышает экспрессию ацетил-КоА, продуцирующего ключевой фермент АТФ-цитратлиазу и с-Мус, образуя петлю положительной обратной связи между усилением экспрессии с-Мус, гликолитическим сдвигом и усилением ацетилирования гистонов [27].

Истощение глюкозы не только обращает вспять гликолитический сдвиг в Cr(VI)-трансформированных клетках, но также значительно снижает их рост, онкоподобные свойства и онкогенность. Эти данные указывают на то, что гликолитический сдвиг играет важную роль в поддержании злокачественных фенотипов Cr(VI)-трансформированных клеток, указывая на то, что нарушение регуляции метаболизма играет решающую роль в канцерогенезе Cr(VI) [49].

Хотя хорошо известно, что Cr(VI) является одним из наиболее распространенных канцерогенов окружающей среды, вызывающих рак легких и другие виды рака, механизм канцерогенеза Cr(VI) четко не определен. Исследования показали, что нарушение регуляции метаболизма играет решающую роль в развитии и прогрессировании рака. Однако мало что известно о том, вызывает ли хроническое воздействие Cr(VI) метаболическую дисрегуляцию и играет ли перепрограммирование метаболизма важную роль в канцерогенезе Cr(VI) [38].

Кроме того, недавние исследования показали, что уровни мРНК некоторых генов, участвующих в пути гликолиза и выработке лактата, повышаются в клетках, трансформированных Cr(VI). Клетки, трансформированные Cr(VI), демонстрируют аномальный метаболизм, о чем свидетельствует повышенный гликолиз или гликолитический сдвиг. Последующие механистические исследования определили, что гликолитический сдвиг в клетках, трансформированных Cr(VI), зависит от усиления экспрессии с-Мус [22, 50].

Считается, что повышенный гликолиз играет важную роль в поддержании некоторых признаков рака. Гликолитический сдвиг играет решающую роль в поддержании злокачественных фенотипов Cr(VI)-трансформированных клеток, что позволяет предположить, что гликолитический сдвиг играет важную роль в канцерогенезе Cr(VI). Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, происходит ли гликолитический сдвиг на ранней

стадии воздействия Cr(VI) и играет ли он причинную роль в злокачественной трансформации клеток, вызванной воздействием Cr(VI), онкоподобных свойствах и онкогенезе [19, 36].

Воздействие Cr(VI) также вызывает эпигенетические нарушения регуляции, которые могут играть важную роль в канцерогенезе. Существование взаиморегуляции между метаболизмом и эпигенетикой предполагает, что, с одной стороны, нарушение регуляции метаболизма может привести к эпигенетическому нарушению регуляции. С другой стороны, нарушения регуляции эпигенетики, такие как повышенное ацетилирование гистонов, могут повышать уровень экспрессии ключевых метаболических ферментов, вызывая перепрограммирование метаболизма [41, 48].

Активация с-Мус в клетках, трансформированных Cr(VI), способствует гликолитическому сдвигу, который увеличивает уровень ацетил-КоА и последующую активацию ацетилирования гистонов и ацетилирования негистоновых белков. Повышение регуляции ацетилирования увеличивает экспрессию ACLY и с-Мус, образуя петлю положительной обратной связи для дальнейшего стимулирования гликолитического сдвига в Cr(VI)-трансформированных клетках. Гликолитический сдвиг в клетках объясняет эпигенетические нарушения регуляции, вызванные воздействием Cr(VI), но также предлагает дополнительные доказательства, подтверждающие важную роль хрома в канцерогенезе [16, 24].

**Заключение:** Таким образом, вполне вероятно, что хроническое воздействие Cr(VI) индуцирует экспрессию с-Мус, что, в свою очередь, усиливает экспрессию нескольких важных регуляторных ферментов гликолиза, вызывая метаболический сдвиг в сторону гликолиза.

Клетки, трансформированные хроническим воздействием Cr(VI), демонстрируют гликолитический сдвиг, который зависит от усиления экспрессии протоонкогена с-Мус и приводит к увеличению продукции ацетил-КоА и усилению ацетилирования гистонов, тем самым усиливая экспрессию ключевого фермента, продуцирующего ацетил-КоА, ACLY и экспрессию с-Мус. Это приводит к формированию петли положительной обратной связи между усилением экспрессии с-Мус, гликолитическим сдвигом и повышенным ацетилированием гистонов. Более того, истощение глюкозы не только обращает вспять гликолитический сдвиг в клетках, трансформированных Cr(VI), но и значительно уменьшает их трансформированные злокачественные фенотипы. В совокупности эти данные позволяют предположить, что нарушение регуляции метаболизма играет важную роль в канцерогенезе Cr(VI).

Необходимы дополнительные исследования на животных и людях, чтобы оценить их роль в качестве биомаркеров для ранней диагностики и разработать методы профилактики и варианты лечения рака человека, вызванного воздействием канцерогенного хрома, в будущем. Понимание механизмов канцерогенеза важно для профилактики и лечения рака, индуцированного Cr(VI), и разработки соответствующей стратегии профилактики и лечения злокачественных опухолей, возникающих под воздействием различных соединений хрома.

**Список использованных источников:**

1. Straif K., Loomus D., Guha N., Hall L. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC // *Monographs. Occup. Environ. Mod.* – 2018. – Vol. 75. – P. 543-544. <https://doi.org/10.1136/oemed-2018-105189>
2. Parida L., Patel T.N. Systemic impact of heavy metals and their role in cancer development: a review // *Environ. Monit. Assess.* – 2023. – Vol. 30. – P. 195-206. <https://doi.org/10.1007/s10661-023-11399-z>
3. Gibb H.J., Lees P.S., Wang J., O'Leary G.K. Extended follow up of a cohort of chromium workers // *Am. J. Ind. Med.* – 2015. – Vol. 58. – P. 905-913. <https://doi.org/10.1002/ajim.22479>
4. Piotrowska A., Pilch W., Czerwińska-Ledwig O., Zuziak R., Siwek A., Wolak M., Nowak G. The Possibilities of Using Chromium Salts as an Agent Supporting Treatment of Polycystic Ovary Syndrome // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2019. – Vol. 192(2). – P. 91-97. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-1654-5>
5. Cherrie I.W., Hatchings S., Gorman H.M., Mistry R., Corden C., Lamb J. Prioritising action on occupational carcinogens in Europe a socioeconomic and health impact assessment // *Br. J. Cancer.* – 2017. – Vol. 117. – P. 274-284. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.161>
6. Men Y., Li L., Zhang F., Kong X., Zhang W., Hao C., Wang G. Evaluation of heavy metals and metabolites in the urine of patients with breast cancer // *Oncol. Lett.* – 2020. – Vol. 19(2). – P. 1331-1337. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11206>
7. Williams M., Bozhilov K., Ghai S., Talbot P. Elements including metals in the atomizer and aerosol of disposable electronic cigarettes and electronic hookahs // *PLoS.* – 2017. – Vol. 12. – P. 175-181. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175430>
8. Iztleuov M., Mamyrbayev A., Yeleuov G., Jarkenov T., Iztleuov Y., Yeleuov A. Impact of chromium and boron compounds on the reproductive function in rats // *Toxicology and Industrial Health.* – 2018. – Vol. 34(6). – P. 365-374. <https://doi.org/10.1177/0748233718759162>
9. Balmagambetova S., Bekmukhambetov Y., Tulyaeva A., Iztleuov Y., Smagulova G., Koyshybaev A., Urazayev O. Gastric cancer in Aktobe Region of Western Kazakhstan from 2009 to 2018: Incidence rates, trends, and five-year survival // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2020. – Vol. 21(6). – P. 1645-1652. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.6.1645>
10. Mezencev R., Gibbons C. Interactions between chromium species and DNA in vitro and their potential role in the toxicity of hexavalent chromium // *Metalomics.* – 2023. – Vol. 1. – P. 15-23. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfad045>
11. Proctor D.M., Bhat V., Suh M., Reichert H., Jiang X., Thompson C.M. Inhalation cancer risk assessment for environmental exposure to hexavalent chromium: Comparison of margin-of-exposure and linear extrapolation approaches // *Regul Toxicol Pharmacol.* – 2021. – Vol. 124. – P. 1049-1069. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104969>
12. Bonfiglioro R., Sisto R., Casciardi S., Palumbo V., Scioli M.P., Palumbo A., Trivigno D., Giacobbi E., Servadei F., Melino G., Mauriello A., Scimeca M. The impact of toxic metal bioaccumulation on colorectal cancer: Unravelling the unexplored connection // *Sci. Total Environ.* – 2024. – Vol. 1. – P. 906-911. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167667>
13. Wang L., Liu L.Z., Jiang B.H. Dysregulation of microRNAs in metal-induced angiogenesis and carcinogenesis // *Semin. Cancer Biol.* – 2021. – Vol. 76. – P. 279-286. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.08.009>
14. Iyer M., Anand U., Thiruvengataswamy S., Babu H.W.S., Narayanasamy A., Prajapati V.K., Tiwari C.K., Gopalakrishnan A.V., Bontempi E., Sonne C. A review of chromium (Cr) epigenetic toxicity and health hazards // *Sci. Total Environ.* – 2023. – Vol. 15. – P. 882-893. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163483>
15. Luo S., Zhang C., Gao Z., Jiang L., Li Q., Shi X., Kong Y., Cao J. ER stress-enhanced HMGA2 plays an important role in Cr (VI)-induced glycolysis and inhibited oxidative phosphorylation by targeting the transcription of ATF4 // *Chem. Biol. Interact.* – 2023. – Vol. 5. – P. 369-375. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110293>
16. Jomova K., Makova M., Alomar S. Y., Alwasel S. H., Nepovimova E., Kuca K., Rhodes C. J., Valko M. Essential metals in health and disease // *Chem. Biol. Interact.* – 2022. – Vol. 1. – P. 367-378. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110173>
17. Li Y., Lou J., Hong S., Hou D., Lv Y., Guo Z., Wang K., Xu Y., Zhai Y., Liu H. The role of heavy metals in the development of colorectal cancer // *BMC Cancer.* – 2023. – Vol. 23(1). – P. 610-616. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11120-w>
18. Ferreira L.M.R., Cunha-Oliveira T., Sobral M.C., Abreu P.L., Alpoim M.C., Urbano A.M. Impact of Carcinogenic Chromium on the Cellular Response to Proteotoxic Stress // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20(19). – P. 4890-4901. <https://doi.org/10.3390/ijms20194901>
19. Boszkiewicz K., Moreira H., Sawicka E., Szyjka A., Piwowar A. The Effect of Metalloestrogens on the Effectiveness of Aromatase Inhibitors in a Hormone-Dependent Breast Cancer Cell Model // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15(2). – P. 449-457. <https://doi.org/10.3390/cancers15020457>
20. Chen X.L., Xu Y.M., Lau A.T.Y. Toxic metals in the regulation of epithelial-mesenchymal plasticity: demons or angels? // *Cancer Cell Int.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 230-237. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02638-3>
21. Sivakumar K.K., Stanley J.A., Behlen J.C., Wuri L., Dutta S., Wu J., Arosh J.A., Banu S.K. Inhibition of Sirtuin-1 hyperacetylates p53 and abrogates Sirtuin-1-p53 interaction in Cr(VI)-induced apoptosis in the ovary // *Reprod. Toxicol.* – 2022. – Vol. 109. – P. 121-134. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2022.03.007>
22. Massardier V., Catinon M., Trunfio-Sfarghiu A.M., Hubert J., Vincent M. Metal-Metal Hip Prosthesis and Kidney Cancer: Assumed Role of Chromium and Cobalt Overload // *Am. J. Case Rep.* – 2020. – Vol. 3(21). – P. 923-936. <https://doi.org/10.12659/AJCR.923416>
23. Wise J.P. Jr, Young J.L., Cai J., Cai L. Current understanding of hexavalent chromium [Cr(VI)] neurotoxicity and new perspectives // *Environ. Int.* – 2022. – Vol. 158. – P. 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106877>
24. Mezencev R., Auerbach S.S. Inferred inactivation of the Cfr gene in the duodena of mice exposed to hexavalent chromium (Cr(VI)) in drinking water supports its tumor-suppressor status and implies its potential role in Cr(VI)-induced carcinogenesis of the small intestines // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2021. – Vol. 15. – P. 433-443. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115773>
25. Donato F., Garzaro G., Pira E., Boffetta P. Mortality and cancer morbidity among cement production workers: a meta-analysis // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 2016. – Vol. 89. – P. 1155-1168. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1167-x>
26. Gogna S., Kaur J., Sharma K., Prasad R., Singh J., Bhadariya V., Kumar P., Jarial S. Spirulina- An Edible Cyanobacterium with Potential Therapeutic Health Benefits and Toxicological Consequences // *J Am Nutr Assoc.* – 2023. – Vol. 42(6). – P. 559-572. <https://doi.org/10.1080/27697061.2022.2103852>
27. Jindal S., Chockalingam S., Ghosh S.S., Packirisamy G. Connexin and gap junctions: perspectives from biology to nanotechnology based therapeutics // *Transl. Res.* – 2021. – Vol. 235. – P. 144-167. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2021.02.008>
28. Kovochich M., Finley B.L., Novick R., Monnot A.D., Donovan E., Unice K.M., Fung E.S., Fung D., Paustenbach D.J. Understanding outcomes and toxicological aspects of second generation metal-on-metal hip implants: a state-of-the-art review // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2018. – Vol. 48(10). – P. 853-901. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1563048>
29. IRIS Toxicological Review of Hexavalent Chromium [Cr(VI)]. CASRN 18540-29-9. – August 2024. – 538 p. <https://iris.epa.gov/static/pdfs/0144tr.pdf>
30. Kozłowska L., Gromadzińska J., Wąsowicz W. Health risk in transport workers. Part II. Dietary compounds as modulators of occupational exposure to chemicals // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 2019. – Vol. 32(4). – P. 441-464. <https://doi.org/10.13075/ijom.1896.01434>
31. Metropoulos A.E., Becker J.H., Principe D.R. Chromium (VI) promotes lung cancer initiation by activating EGF/ALDH1A1 signalling // *Clin Transl Discov.* – 2022. – Vol. 2(4). – P. 155-162. <https://doi.org/10.1002/ctd2.155>
32. Chen Q.Y., Des Marais T., Costa M. Metals and Mechanisms of Carcinogenesis // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2019. – Vol. 6(59). – P. 537-554. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021031>
33. Cybulski C., Gronwald J., Kubisa B., Wójcik N., Pieróg J., Gajci D., Waloszczyk P., Scott R.J., Wąsowicz W., Jakubowska A., Lubiński J., Lener M.R. Lung Cancer Occurrence-Correlation with Serum Chromium Levels and Genotypes // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2021. – Vol. 199(4). – P. 1228-1236. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02240-6>
34. Wise J.T.F., Wang L., Xu J., Zhang Z., Shi X. Oxidative stress of Cr(III) and carcinogenesis. *The Nutritional Biochemistry of Chromium (III) (Second Edition).* – 2019. – P. 323-340. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64121-2.00010-6>
35. Sun H., Brocato J., Costa M. Oral Chromium Exposure and Toxicity // *Curr. Environ. Health Rep.* – 2015. – Vol. 2(3). – P. 295-303. <https://doi.org/10.1007/s40572-015-0054-z>
36. Samavarchi Tehrani S., Mahmoodzadeh Hosseini H., Yousefi T., Abolghasemi M., Quej D., Maniati M., Amani J. The crosstalk between trace elements with DNA damage response, repair, and oxidative stress in cancer // *J. Cell Biochem.* – 2019. – Vol. 120(2). – P. 1080-1105. <https://doi.org/10.1002/jcb.27617>
37. Wise J.T.F., Kondo K. Increased Lipogenesis Is Important for Hexavalent Chromium-Transformed Lung Cells and Xenograft Tumor Growth // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 2(23). – P. 54-60. <https://doi.org/10.3390/ijms242317060>
38. Ganapathy S., Liu J., Yu T., Xiong R., Zhang Q., Makriyannis A., Chen C. PKC is an indispensable factor in promoting environmental toxin chromium-mediated transformation and drug resistance // *Aging*

(Albany NY). – 2022. – Vol. 14(4). – P. 1678-1690. <https://doi.org/10.18632/aging.203917>

39. Clementino M., Shi X., Zhang Z. Oxidative Stress and Metabolic Reprogramming in Cr(VI) Carcinogenesis // *Curr Opin Toxicol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.11.015>

40. Wang L., Wise J.T.F., Zhang Z., Shi X. Progress and prospects of reactive oxygen species in metal carcinogenesis // *Curr. Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 2(4). – P. 178–186. <https://doi.org/10.1007/s40495-016-0061-2>

41. De Loughery Z., Luczak M. W., Ortega-Atienza S., Zhitkovich A. DNA double-strand breaks by Cr(VI) are targeted to euchromatin and cause ATR-dependent phosphorylation of histone H2AX and its ubiquitination // *Toxicol. Sci.* – 2015. – Vol. 143(1). – P. 54–63. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu207>

42. Hu L., Yang F., Lu L., Dai W. Arsenic-induced sumoylation of Mus81 is involved in regulating genomic stability // *Cell Cycle.* – 2017. – Vol. 16(8). – P. 802–811. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1302628>

43. Yang Z., Qi Y., Lai N., Zhang J., Chen Z., Liu M., Zhang W., Luo R., Kang S. Notch1 signaling in melanoma cells promoted tumor-induced immunosuppression via upregulation of TGF- $\beta$ 1 // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2018. – Vol. 37(1). – P. 11–19. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0664-4>

44. Wise J.T.F., Wang L., Alstott M.C., Wang Y., Zhang Z., Shi X. Investigating the Role of Mitochondrial Respiratory Dysfunction during Hexavalent Chromium-Induced Lung Carcinogenesis // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* – 2018. – Vol. 37(4). – P. 317–329. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018028689>

45. Pavesi T., Costa Moreira J. Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans // *Appl. Toxicol.* – 2020. – Vol. 40(9). – P. 1183–1197. <https://doi.org/10.1002/jat.3965>

46. Wise S.S., El-Makarim Aboueissa A., Martino J., Pierce Wise J. Hexavalent Chromium-Induced Chromosome Instability Drives Permanent and Heritable Numerical and Structural Changes and a DNA Repair-Deficient Phenotype // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78(15). – P. 4203–4214. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0531>

47. Sohrabi M., Gholami A., Azar M.H., Yaghoobi M., Shahi M.M., Shirmardi S., Nikkhab M., Kohi Z., Salehpour D., Khoonsari M.R., Hemmasi G., Zamani F., Sohrabi M., Ajdarkosh H. Trace Element and Heavy Metal Levels in Colorectal Cancer: Comparison Between Cancerous and Non-cancerous Tissues // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2018. – Vol. 183(1). – P. 1–8. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1099-7>

48. Stoccoro A., Nicoli V., Coppede F., Grossi E., Fedrizzi G., Menotta S., Lorenzoni F., Caretto M., Carmignani A., Pistoletti S., Burgio E., Fanos V., Migliore L. Prenatal Environmental Stressors and DNA Methylation Levels in Placenta and Peripheral Tissues of Mothers and Neonates Evaluated by Applying Artificial Neural Networks // *Genes (Basel).* – 2023. – Vol. 14(4). – P. 836–841. <https://doi.org/10.3390/genes14040836>

49. Clementino M., Xie J., Yang P., Li Y., Lin H.P., Fenske W.K., Tao H., Kondo K., Yang C., Wang Z. A Positive Feedback Loop Between c-Myc Upregulation, Glycolytic Shift, and Histone Acetylation Enhances Cancer Stem Cell-like Property and Tumorigenicity of Cr(VI)-transformed Cells // *Toxicol. Sci.* – 2020. – Vol. 177(1). – P. 71–83. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa086>

50. Ganapathy S., Li P., Lafontant J., Xiong R., Yu T., Zhang G., Chen C. Chromium IV exposure, via Src/Ras signaling, promotes cell transformation // *Mol. Carcinog.* – 2017. – Vol. 56(7). – P. 1808–1815. <https://doi.org/10.1002/mc.22639>

## АНДАТПА

### ХРОМ – ИНДУКЦИЯЛАНҒАН КАНЦЕРОГЕНЕЗ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Е.М. Изтлеуов<sup>1</sup>, А.Б. Туляева<sup>1</sup>, Г.М. Изтлеуова<sup>1</sup>, Б.Т. Байзақов<sup>1</sup>, Э.А. Кыдырбаева<sup>1</sup>, А.Ж. Каххаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы  
<sup>2</sup>Ташкент мемлекеттік стоматологиялық институты, Ташкент, Өзбекстан

**Өзектілігі:** Халықаралық қатерлі ісіктерді зерттеу агенттігінің (IARC) мәліметтері бойынша алты валентті хром Cr(VI) I топтағы кәсіптік канцероген ретінде анықталды. Cr(VI) өкпенің, мұрынның және сінустың қатерлі ісігімен байланысты екендігі туралы көптеген дәлелдер бар. 2357 қатысушыдан тұратын Балтимор когортына негізделген зерттеу жинақталған Cr(VI) экспозициясы мен өкпе ісігінен болатын өлім-жітім көрсеткіштері арасындағы жоғары оң корреляцияны көрсетті. Қазақстанның батыс өңірінде Ақтөбе облысында «Қазхром» ТҮК» АҚ (Донской ГОК, «Феррохром» АҚ) және «Ақтөбе хром қосындылары зауыты» АҚ кәсіпорындарының көп жылдық қызметінің нәтижесінде тұрақты антропогендік хром биохимиялық провинциясы қалыптасты, бұл өз әсерін тигізуде. осы аймақ тұрғындарының денсаулығы туралы. Батыс өңіріндегі ферроқорытпа зауытының жұмысшылары арасында жүргізілген сауалнама 15 жыл ішінде зауыт жұмысшылары арасында онкологиялық аурулардан болатын өлім-жітім халықтың қалған бөлігімен салыстырғанда айтарлықтай жоғары екенін көрсетті: 50-59 жас аралығындағы адамдар арасында, ерлер арасында – 3,3 есе, әйелдер үшін – 7,9 есе. Алты валентті хромның ағзаға әсері туралы материалдардың үлкен көлемі бар, оны ретке келтіру және соңғысының канцерогенездегі ролін ашу қажет.

**Зерттеудің мақсаты** – канцерогенездегі алты валентті хромның ролін көрсету.

**Әдістері:** MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, Cochrane бағыланып сынақтардың орталық тізілімінен алынған деректер соңғы 10 жылдағы маңызды ақпаратты таңдау және талдау үшін: алты валентті хром, канцерогенез, ауыр металдар, онкогенез сияқты негізгі сөздерді пайдалана отырып талданды. Барлығы 173 дереккөз табылды, оның 50-і зерттелетін металдың валенттілігін ескере отырып талдауға енгізілді.

**Нәтижелері:** алты валентті хром адам ағзасында болған кезде жасушалық тотықсыздандырығыштармен әрекеттесіп, Cr(V), Cr(IV) және, сайып келгенде, Cr(III) түзеді. Соңғысы жасуша ядросында өте ұятты Cr(III) ДНҚ қосындыларының түзілуіне әкелуі мүмкін. Осы аралық өнімдердің барлығы ДНҚ зақымдануын немесе ДНҚ-ақуыздың айқаспалы байланыстарын тудыруы мүмкін. Хромның канцерогенділігін түсіндірудің бірнеше механизмдері ұсынылды. Шын мәнінде, Cr-индукцияланған канцерогенез тінге, жасуша түріне, Cr(VI) концентрациясына, әсер ету уақытына және белгілі бір жылы соққысының белоктарының изоформаларына, хромосомалық тұрақсыздыққа, ядролық ақуыз I (Nupr) индукциясы, ДНҚ аддукциясы және бос радикалдардың түзілуіне байланысты болуы мүмкін; Cr(V) және Cr(IV) аралық өнімдерінің реактивтілігі. Ген экспрессиясының эпигенетикалық өзгерістері канцерогенездің негізгі элементі болып саналады.

**Қорытынды:** Канцерогенез механизмдерін түсіну Cr(VI)-индукцияланған қатерлі ісіктің алдын алу және емдеу үшін маңызды. Хром биохимиялық провинциясында онкогенездің алдын алу үшін стратегиялық өзіндік әзірлемелер қажет.

**Түйінді сөздер:** алты валентті хром, канцерогенез, ауыр металдар, онкогенез.

## ABSTRACT

### CHROMIUM-INDUCED CARCINOGENESIS: A LITERATURE REVIEW

Y.M. Iztleuov<sup>1</sup>, A.B. Tulyayeva<sup>1</sup>, G.M. Iztleuova<sup>1</sup>, B.T. Baizakov<sup>1</sup>, E.A. Kadyrbayeva<sup>1</sup>, A.Zh. Kahharov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University NJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Uzbekistan

**Relevance:** According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), hexavalent chromium Cr(VI) has been identified as a Group I occupational carcinogen. There is ample evidence that Cr(VI) is associated with lung, nasal, and sinus cancers. A study based on

the Baltimore cohort, which consisted of 2357 participants, demonstrated a high positive correlation between cumulative Cr(VI) exposure and lung cancer mortality rates. In the western region of Kazakhstan in the Aktobe region, a stable anthropogenic chromium biochemical province has been formed as a result of many years of activity of the enterprises of TNC Kazchrome JSC (Donskoy GOK, Ferrochrome JSC) and AZKhs JSC, which has an impact on the health of the population of this region. In a survey of workers at a ferroalloy plant in West Kazakhstan over 15 years, the mortality rate from cancer among plant workers was significantly higher than among the general public: the excess among people aged 50-59 years was 3.3 times for men and 7.9 times for women. There is a huge amount of material on the effects of hexavalent chromium on the body, which needs to be streamlined to reveal the role of chromium in carcinogenesis.

**The article aimed to** highlight the role of hexavalent chromium in carcinogenesis.

**Methods:** Data from MEDLINE, Embase, Scopus, PubMed, and Cochrane Central Register of Controlled Trials were analyzed to select and analyze relevant information over the past 10 years using keywords: hexavalent chromium, carcinogenesis, heavy metals, oncogenesis. A total of 173 sources were found, and 50 were included in the analysis, considering the valency of the studied metal.

**Results:** Hexavalent chromium, while inside the human body, can react with cellular reducing agents to form Cr(V), Cr(IV), and, ultimately, Cr(III). The latter can lead to the formation of highly toxic Cr(III) DNA adducts in the cell nucleus. All of these intermediates can cause DNA damage or DNA-protein cross-links. Several mechanisms have been proposed to explain chromium-induced carcinogenicity. Cr-induced carcinogenesis is likely dependent on tissue, cell type, Cr(VI) concentration, exposure time and isoforms of certain heat shock proteins, chromosomal instability, nuclear protein I (Nupr) induction, DNA adduction, and free radical formation; reactivity of Cr(V) and Cr(IV) intermediates. Epigenetic gene expression changes are considered a key element of carcinogenesis.

**Conclusions:** Understanding the mechanisms of carcinogenesis is important for preventing and treating Cr(VI)-induced cancer. Strategic developments are needed to prevent oncogenesis in the chromium biogeochemical province.

**Keywords:** hexavalent chromium, carcinogenesis, heavy metals, oncogenesis.

---

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

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках научного проекта с грантовым финансированием Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан "AP19678225 Профилактика спонтанного онкогенеза у первого поколения крыс, родители которого подвергались воздействию гамма-облучения и хрома (эксперимент)" (рег. номер 0123PK00613).

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Изтлеуов Е.М., Каххаров А.Ж.; научный дизайн – Изтлеуов Е.М.; исполнение заявленного научного исследования – Изтлеуов Е.М., Туляева А.Б.; интерпретация заявленного научного исследования – Изтлеуов Е.М., Байзаков Б.Т.; создание научной статьи – Изтлеуов Е.М., Кыдырбаева Э.А.

**Сведения об авторах:**

**Изтлеуов Е.М. (корреспондирующий автор)** – асс.проф., к.м.н., руководитель кафедры радиологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77756988866, e-mail: emar80@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5303-8593;

**Туляева А.Б.** – PhD, ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77016599861, ORCID ID: 0000-0001-9819-1105;

**Изтлеуова Г.М.** – к.м.н., заведующий курсом дерматовенерологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77078818666; ORCID ID: 0000-0002-5695-0895;

**Байзаков Б.Т.** – к.м.н., заведующий отделением радиотерапии Медицинского центра НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77072177737; ORCID ID: 0009-0000-3246-2726;

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

**Каххаров А.Ж.** – д.м.н., доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии, Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Узбекистан, тел. +998977032339, e-mail: alisher1510@mail.ru, ORCID: 0009-0003-1304-3261.

**Адрес для корреспонденции:** Изтлеуов Е.М., НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», улица Маресьева 68, Актобе 030000, Республика Казахстан.

# КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.А. ИШИМОВА<sup>1</sup>, П.Ж. АЙТМАГАНБЕТ<sup>1</sup>, А.Б. ТУЛЯЕВА<sup>1</sup>, Н.М. КЕРЕЕВА<sup>1</sup>, Г.А. УМАРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М.Оспанова», Актюбе, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Сейчас рак молочной железы (РМЖ) – самый распространенный вид рака среди женщин, и статистика показывает устойчивый рост числа случаев. В последние десятилетия уделяется повышенное внимание изучению качества жизни женщин с этим диагнозом. Качество жизни оценивается по четырем аспектам здоровья: физическому, психологическому, социальному и сексуальному. При изучении качества жизни женщин с РМЖ особенно важно учитывать все эти аспекты. Методы оценки качества жизни важны в современной медицине, так как позволяют оценить состояние пациенток до лечения и отслеживать его изменения в процессе терапии.

**Цель исследования** – изучить научные исследования по оценке качества жизни женщин с РМЖ, учитывая физические, психологические, социальные и сексуальные аспекты здоровья, для более глубокого понимания воздействия болезни на жизнь женщин и выявления существующих проблем и потребностей.

**Методы:** Был проведен поиск источников в базах данных Scopus, PubMed, ScienceDirect, Web of Science, eLibrary по ключевым словам исследования. В анализ были включены открытые полнотекстовые статьи на английском и русском языках. Всего было отобрано 185 источников, из которых 46 включены в обзор.

**Результаты:** Полученные результаты показали, что пациентки, перенесшие реконструктивно-пластическую операцию при РМЖ, имеют более высокое качество жизни по сравнению с теми, кто перенес радикальную мастэктомию. Это выражается в улучшении физического и психологического здоровья, а также в снижении болевых ощущений. Однако у всех женщин после лечения РМЖ наблюдается общее снижение качества жизни, особенно в эмоциональной и сексуальной сферах, что связано с психологическим стрессом, вызванным диагнозом и лечением, а также изменениями в образе тела и сексуальной самоидентификации.

**Заключение:** Результаты исследования позволяют получить четкую картину влияния различных методов лечения на качество жизни женщин с РМЖ, что определяет возможность проведения обоснованных организационно-методических мероприятий по улучшению физического, психологического, социального и сексуального здоровья пациенток. Это способствует разработке эффективных программ реабилитации и поддержки для повышения общего качества жизни женщин с РМЖ.

**Ключевые слова:** женщина, рак молочной железы (РМЖ), качество жизни, физическое здоровье, психологическое здоровье, социальное здоровье, сексуальное здоровье.

**Введение.** Рак молочной железы (РМЖ) лидирует среди онкологических заболеваний у женщин, и, согласно статистике, его распространенность растёт с каждым годом [1] (рисунок 1). В развитых странах этот вид рака встречается как минимум у каждой десятой женщины [2]. Это серьезное и многообразное заболевание, оказывающее физическое, эмоциональное и практическое воздействие. Согласно оценке GLOBOCAN 2020, каждый год регистрируется 2,3 миллиона новых случаев, а смертность от РМЖ составляет 7%. На долю этого вида рака приходится четверть всех случаев заболевания рака и одна шестая часть всех смертей от рака. Это заболевание стоит на первом месте среди причин рака в странах как с высокоразвитой, так и с переходной экономикой [3].

Согласно данным GLOBOCAN 2022, в Казахстане заболеваемость РМЖ составляет 12,6% новых случаев и занимает лидирующие позиции (рисунок 2). Смертность от РМЖ составляет 10,9%, а показатель 5-летней распространенности на 100 000 населения – 17,9 [4].

В медицине одним из важных направлений является изучение качества жизни пациентов, то есть оценка того, насколько человек доволен своей жизнью с физической, социальной, психологической и духовной то-

чек зрения. Другими словами, это оценка общего благополучия человека в различных аспектах его жизни, основанная на его личном восприятии [5]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет качество жизни как индивидуальное соотношение между положением индивидуума в жизни общества и его личными целями, возможностями, планами и степенью неустройства [6]. За последнее десятилетие качество жизни стало важным показателем результатов лечения онкологических больных [7]. РМЖ является особым заболеванием, поскольку он может серьезно ухудшать внешний вид больных женщин, что прямо или косвенно влияет на их качество жизни, в дополнение к страху перед раком, его рецидивом и возможной смертью [8].

В онкологии понятие качества жизни имеет важное значение в связи с особенностями самой патологии и радикальностью методов лечения (хирургического, лучевой и химиотерапии) [6]. Лечение РМЖ часто начинается с хирургического вмешательства в форме мастэктомии (с реконструкцией или без нее) или консервативного подхода, включая лампэктомию и онкопластические процедуры [9]. Различные исследования оценивали отличия в качестве жизни в зависимости от метода хирургии РМЖ [10].

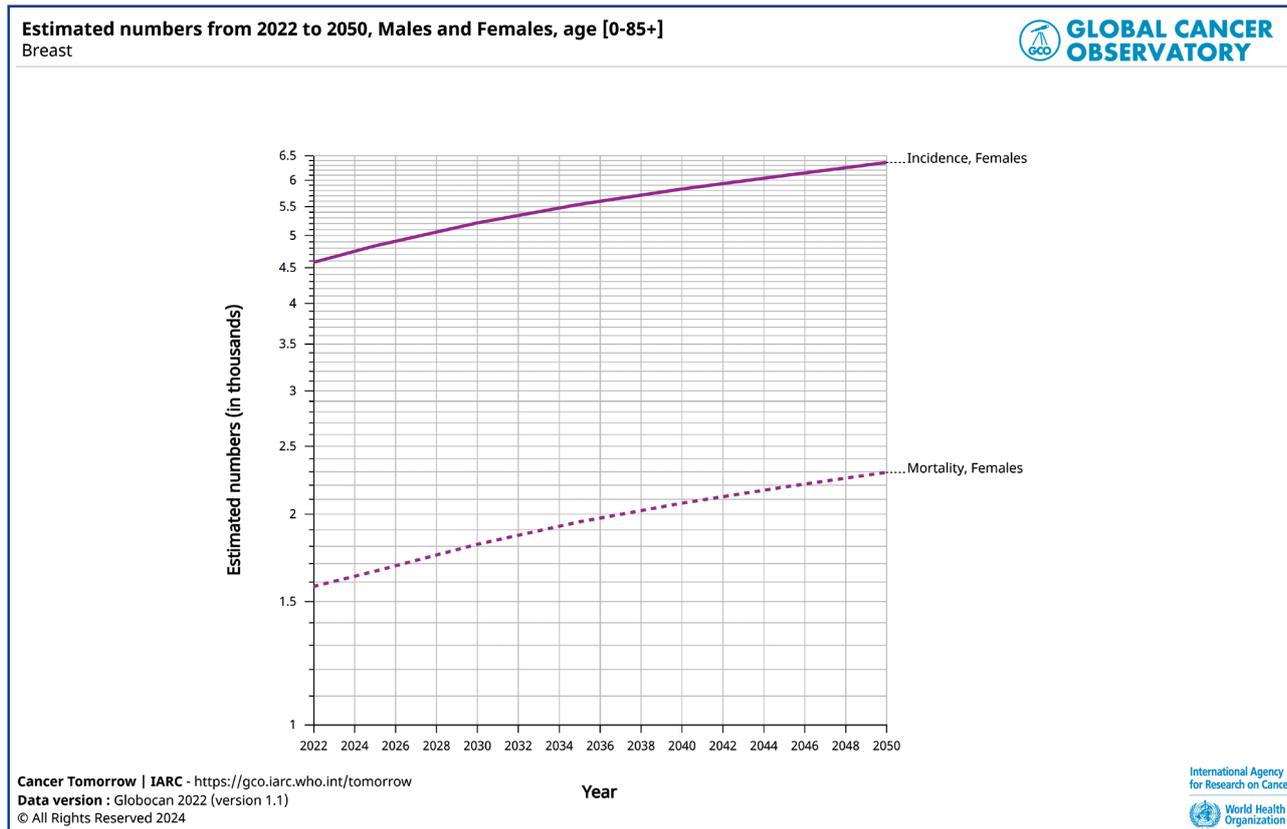


Рисунок 1 – Динамичный рост заболеваемости и смертности РМЖ в мире с 2022 по 2050 год, возраст (0-85+) [4]

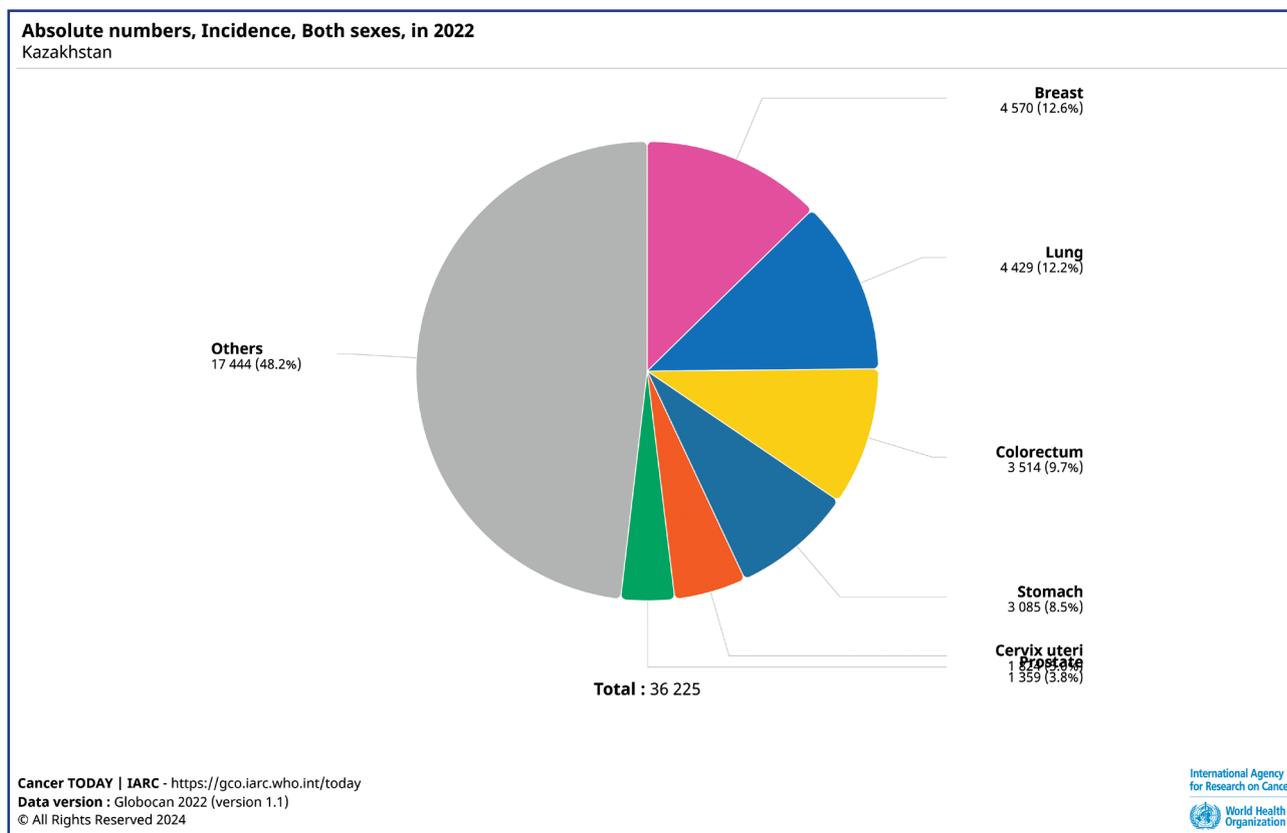


Рисунок 2 – Заболеваемость злокачественных новообразований в Казахстане [4]

В исследовании был использован метод диагностического опроса с применением стандартизованных опросников для оценки качества жизни у

женщин, прошедших лечение от РМЖ, включая опросники Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) – Core-30 и модуль Breast-23

(QLQ-C30 и QLQ-BR23), универсальный опросник «SF-36 Health status survey» (MOS SF-36), а также специализированный опросник Breast-Q.

Известно, что различные варианты хирургического лечения РМЖ могут по-разному влиять на качество жизни женщин, перенесших операцию [6]. Хирургическое вмешательство имеет не только физиологические, но и психологические и социальные последствия, так как женщина может лишиться одного из главных символов женственности – груди [11]. В течение многих лет радикальная мастэктомия была единственным хирургическим методом лечения РМЖ. Однако это вмешательство часто сопровождается постмастэктомическим синдромом, оказывая необратимое травматическое воздействие на психологическое состояние женщины. Послеоперационный косметический дефект заставляет женщину изменить свой образ жизни, чтобы скрыть проблему от окружающих. Это часто приводит к проблемам в личной жизни, нарушениям в сексуальной сфере, эмоциональной изоляции и появлению вредных привычек [12, 13]. Это заболевание влияет не только на состояние здоровья, но также затрагивает социальную и психосексуальную аспекты жизни пациенток [14].

**Цель исследования** – изучить научные исследования по оценке качества жизни женщин с РМЖ, учитывая физические, психологические, социальные и сексуальные аспекты здоровья, для более глубокого понимания воздействия болезни на жизнь женщин и выявления существующих проблем и потребностей.

**Материалы и методы:** Был проведен поиск источников в открытых базах данных Scopus, PubMed, ScienceDirect, Web of Science, eLibrary по ключевым словам: «женщина», «рак молочной железы», «качество жизни», «физическое здоровье», «психологическое здоровье», «социальное здоровье», «сексуальное здоровье». В анализ были включены полнотекстовые статьи на английском и русском языках. Всего было отобрано 185 источников, из которых 46 включены в аналитический обзор.

#### **Результаты:**

**Физическое здоровье.** Особое внимание уделялось физическому фактору, поскольку пациентки часто сообщали о боли и уменьшении диапазона движений руки на той стороне, где проводилась операция [15]. Все группы пациенток с I-II стадией РМЖ, местно-распространенными формами РМЖ в III и IV стадии процесса, а также прогрессирующим опухолевым процессом демонстрировали снижение уровня физического функционирования, вызванное травматическими последствиями операций, такими как боль, ограничение физической активности и объема движений верхней конечности, а также развитие лимфедемы [16-18]. По шкале физического состояния, которая оценивает отрицательные физические последствия, самый высокий уровень физического функционирования был зафиксирован у женщин с I-II стадией РМЖ (80,46±2,64 балла), тогда как наименьший уровень наблюдался у пациенток с местно-распространенными формами РМЖ (61,72±1,99 балла). Интересно, что уровень физического функционирования у пациенток с прогрессирующим опухолевым процессом был

относительно выше (65,34±2,38 балла). Важно отметить, что у пациенток с прогрессирующим заболеванием также наблюдался более высокий уровень усталости, тошноты и рвоты, что связано с интоксикацией и раковой кахексией (56,4±2,38 и 17,83±2,38 балла, соответственно) [16, 17]. Развитие лимфатического отека и нарушение функции верхних конечностей оказывают негативное влияние на повседневную активность пациенток. В частности, отек рук затрудняет выполнение обычных домашних обязанностей женщин, а также подбор и ношение одежды. В более серьезных случаях может наблюдаться потеря способности к самообслуживанию и потребность в посторонней помощи даже при выполнении элементарных задач, таких как застегивание молнии [1, 19, 20].

**Психологическое здоровье.** Способность выполнять ролевые функции и психоэмоциональное состояние – это еще один существенный аспект, который требуется учитывать при измерении качества жизни женщин с РМЖ [16]. Шкала психосоциального состояния (PW) содержит пункты, охватывающие ощущения образа тела. На момент постановки диагноза у 45% женщин был выраженный уровень тревожности по поводу состояния, в то время как у 15,2% был выраженный уровень личностной тревожности. После лечения только у 18,9% отмечался тяжелый уровень состояния тревожности, что свидетельствует о статистически значимом улучшении ( $p < 0,001$ ). Такая же тенденция наблюдалась и в отношении личностной тревожности ( $p = 0,009$ ) [21-23].

Как может быть скрытым источником стресса, воздействуя на психику как неявный фактор, который представляет угрозу для жизни и отражается в эмоционально-когнитивных аспектах, содержащих информацию о заболевании. У женщин, находящихся в ремиссии, уровень ролевого функционирования, связанного с эмоциональным состоянием, статистически выше по сравнению с женщинами с 4-й стадией РМЖ ( $p = 0,001$ ) [24]. Большинство участниц, которые прошли тотальную мастэктомию, отметили наличие серьезных признаков депрессии ( $p = 0,04$ ). Более 8% участниц также сообщили о по крайней мере умеренной степени тревоги. Среди участниц, которые планировали прохождение тотальной мастэктомии, часто наблюдались выраженные симптомы беспокойства ( $p = 0,04$ ). Страх распространения ракового процесса, возможного развития опухоли в других органах, а также депрессия, нарушения сна и ограничения в повседневной жизни, работе и профессиональных возможностях существенно влияют на работоспособность и психологическое состояние. Эти факторы часто становятся причиной депрессии и других психических расстройств у пациенток [16]. Так, тревога и депрессия наблюдались у 20-30% пациенток [3]. Некоторые исследования показали, что повышение уровня образования и знаний пациенток с РМЖ, находящихся в тяжелом состоянии перед операцией, может значительно снизить уровень их тревоги перед операцией [9].

Психологическая готовность женщины к исходу операции имеет не менее важное значение, чем подготовка к самой операции. После мастэктомии часто наблюдается послеоперационный шок. Авторы опи-

сывают типичные реакции женщин после удаления груди, такие как грусть, апатия, страх и отчаяние [2, 25]. Эти проявления могут осложнить процесс реабилитации и создать дополнительные стрессовые ситуации. Отмечается, что операция сама по себе не гарантирует полного выздоровления от рака [2, 26]. Психологические причины этого связаны с резким снижением самооценки, трудностями социальной адаптации, изменением восприятия собственного тела и иногда временной потерей собственной идентичности [2, 27]. Развитые компоненты жизнестойкости у женщин с РМЖ оказывают положительное влияние на оценку их физического и психического состояния. Уверенность этих женщин в собственной ценности и безопасности окружающего мира могут сыграть роль в оценке их удовлетворенности качеством жизни. Показатель «принятие риска» также положительно связан с такими параметрами качества жизни, как роль в обществе, эмоциональное состояние ( $p=0,020$ ), жизненная активность ( $p=0,019$ ) и психическое здоровье ( $p=0,043$ ). Это означает, что женщины с РМЖ, у которых высоко развиты компоненты принятия риска, которые чувствуют больший контроль над своим психическим состоянием [28, 29]. Психическое состояние пациента еще больше меняется, когда возникают осложнения, которые развиваются после радикального лечения [1].

Психообразовательная поддержка оказывает положительное воздействие на симптомы РМЖ и психическое состояние пациенток, страдающих этим заболеванием [30]. Психологическая поддержка для пациенток с РМЖ должна быть доступна на всех этапах лечения и реабилитации, а также продолжаться после завершения радикального лечения. Это важно для повышения качества жизни пациенток, что становится все более актуальной задачей, включая аспекты экономической эффективности [1, 31].

*Сексуальное здоровье.* Необходимость изучения качества жизни у пациенток заключается в том факте, что грудь ассоциируется с сексуальностью и женской природой в целом, и, как следствие, это заболевание влияет на женскую идентичность и образ тела [32, 33]. Пациентки, которые прошли радикальное хирургическое лечение, могут столкнуться с проблемой низкой самооценки, известной как «комплекс полуженщины/тела». Они могут чувствовать себя неуверенно в своей женственности и испытывать заниженное чувство собственной ценности в социальном плане. Кроме того, у женщин, перенесших хирургическое лечение, часто возникает депрессия [34, 35], сексуальные дисфункции часто приводят к неудовлетворенности в интимных отношениях [36]. Женщины, включенные в исследование, были значительно обеспокоены своим будущим ( $30,97 \pm 33,86$ ,  $Me=33,33$ ). Следует подчеркнуть, что при функциональной оценке женщины наиболее низко оценили сексуальное функционирование ( $17,49 \pm 23,56$ ,  $Me=0,00$ ). Средние баллы сексуального удовлетворения сексуально активных пациенток составили  $46,41 \pm 33,86$  баллов на шкале сексуального состояния (SW),  $Me=33,33$ . Среднее значение шкалы оценки образа тела пациенток составило ( $61,57 \pm 32,95$ ,  $Me=66,67$ ). Сексуальное функ-

ционирование, сексуальное удовлетворение и образ тела были выше оценены женщинами, перенесшими операцию по сохранению груди, и ниже респондентами, перенесшими мастэктомию. В группе женщин, перенесших мастэктомию, чаще отмечалось снижение либидо, что приводило к снижению качества их жизни [11, 34, 37]. Более высокий уровень тревожности наблюдался среди замужних женщин или женщин, имеющих партнера. Это обстоятельство также может быть связано с чувством неуверенности в том, что их партнеры примут болезнь, с дополнительным страхом, что их партнеры могут разорвать отношения из-за болезни или оставить их ради другой женщины. Женщины, состоявшие в браке или имевшие партнера, имели в 2,28 раза более высокий риск возникновения тяжелой тревоги по сравнению с одинокими женщинами, а у тех, кто принимал анксиолитики, вероятность возникновения тяжелой тревоги была в 2,13 раза выше [21].

Также ятрогенная менопауза (низкое либидо, выделение вагинальной смазки, диспареуния и потеря чувствительности молочных желез, которые раньше были чувствительными) может значительно ухудшить сексуальность. Общие средние баллы как по сексуальному качеству жизни, так и по диадической корректровке были значительно ниже среди женщин, перенесших мастэктомию, чем в контрольной группе ( $p<0,001$ ). При анализе образовательного уровня выяснилось, что женщины, имеющие среднее образование и выше, демонстрировали более высокие показатели качества сексуальной жизни по сравнению с женщинами, чье образование ограничивалось начальной школой и ниже (средние баллы  $56,5 \pm 28,02$  и  $36,54 \pm 28,10$ ) ( $p=0,002$ ). Относительно доходов женщин, те, чьи доходы были равны или превышали их расходы, демонстрировали значительно более высокие оценки по качеству сексуальной жизни (средние баллы  $33,35 \pm 26,05$  и  $52,50 \pm 29,74$ ) ( $p=0,003$ ) и диадной адаптации (средние баллы  $88,90 \pm 30,55$  и  $107,43 \pm 26,61$ ) ( $p=0,004$ ) [2, 38].

Хотя лечение часто оказывает глубокое и тревожное воздействие на самооценку и сексуальную функцию, врачи редко обращают внимание на эти моменты. Часто такое замалчивание связано с отсутствием готовых ресурсов и неопределенностью соответствующих стратегий реабилитации. Другой причиной могут быть культурные барьеры [37, 39].

*Социальное здоровье.* Что касается социального аспекта, то вся поддержка со стороны членов семьи и близких этих женщин является движущим фактором улучшения качества жизни [15, 40]. Социальное функционирование женщин после операции ухудшается из-за косметических дефектов, отека после мастэктомии, ограниченной подвижности конечностей, хронической боли, а также зуда и жжения при местно-распространенных процессах. Отсутствие молочной железы также влияет на поведение пациенток. Снижение уровня социального функционирования может привести к семейным проблемам, изоляции и сокращению круга общения. У женщин с местно-распространенными формами РМЖ наблюдался более высокий уровень социального функционирования

(73,12±1,99 балла), тогда как у пациенток с прогрессирующим опухолевым процессом этот показатель был наименьшим (69,31±2,38 балла). У пациенток с I-II стадией РМЖ уровень социального функционирования был средним (70,86±2,64 балла) [16, 17].

Уровень образования также влияет на качество жизни. Это предоставляет им доступ к информации и позволяет им иметь большее количество инструментов, ресурсов и стратегий адаптации к болезни [21].

Эмоциональная поддержка семей была основным фактором качества жизни этих женщин. Очень важно было то, как семьи отреагировали на это заболевание. Женщины отметили, что ищут сочувствия и жалости; они хотели, чтобы их понимали и относились к ним как к здоровым людям. Физическое присутствие семьи также было очень важным: оно помогало пациенткам выполнять повседневные дела и помогало им легче справляться с раком. Было важно, чтобы их дети были рядом. Большинство пациенток сообщили, что они получили удовлетворительную поддержку от своих мужей, которые сопровождали их на приемах и помогали им по дому [3, 18]. У женщин, которые перенесли консервативную мастэктомию социальные отношения имели лучший средний балл (4,29) чем у женщин, которые перенесли радикальную мастэктомию. Социальные отношения состоят из социальных связей, социальной поддержки и сексуальной жизни [15]. Однако иногда женщины могли получать не очень эффективную поддержку [3]. Также человек, находящийся в схожей жизненной ситуации, может оказать социальную поддержку [41]. Для женщины, завершившей лечение, социальная поддержка может рассматриваться как ресурс выживания, который может улучшить качество жизни и облегчить переход к жизни после лечения. Апостериорные парные сравнения показали, что женщины в группе операции по сохранению груди ощущали большую социальную поддержку, чем женщины в группе мастэктомии ( $p < 0,001$ ). Различия существовали между хирургическими процедурами по всем показателям подшкалы многомерной шкалы воспринимаемой социальной поддержки (МШВСП) по параметрам «семья/друзья» и «значимые другие» в пользу операции по сохранению груди: МШВСП -семья ( $p = 0,016$ ), МШВСП -друзья ( $p < 0,001$ ) и МШВСП -значимый другой ( $p = 0,003$ ) [42]. Некоторые женщины ограничивают контакты с людьми, избегая общения с друзьями и знакомыми. Особенно большие трудности возникают летом, когда становится сложно скрыть дефект под одеждой. Это приводит к социальной изоляции. Многие женщины вынуждены отказываться от привычных занятий, таких как вождение машины, занятия спортом или садоводство, что усиливает их социальную изоляцию и приводит к сокращению или полному отсутствию возможностей для общения и ведения диалога по различным темам [1].

Пациентки, перенесшие РМЖ, вынуждены вносить значительные изменения в свой образ жизни и планы на будущее, включая решение о возвращении или не возвращении на работу или обычную деятельность. Это может вызывать стресс и долговременные негативные эмоции [36]. Работа может помочь отвлечься

от стресса, возникшего в результате операции, а также восстановить пациенткам свою социальную идентичность. Пациентки хотели, чтобы их идентифицировали по их карьере, а не по болезням. Однако финансовый удар из-за счетов за здравоохранение оказывает давление на пациенток и их семьи. Некоторые женщины получили выходные и даже потеряли работу, что увеличивает нагрузку на них [3, 39].

Социальные последствия радикального лечения РМЖ включают изменение роли женщины в семье и возможную инвалидность [1].

**Обсуждение:** Полученные данные показывают, что реконструктивно-пластические операции оказывают значительное положительное воздействие на качество жизни женщин, переживших РМЖ. Это подтверждается увеличением оценок по всем аспектам опросников у женщин после проведения реконструктивных операций по сравнению с теми, у кого была выполнена радикальная мастэктомия [1]. У женщин было замечено ухудшение общего качества жизни (средняя оценка составила 53,88 балла из 100), особенно в эмоциональной (59,77) и сексуальной (17,49) сферах, а также негативная оценка собственного тела (61,57). Пациентки, прошедшие операцию по сохранению груди, демонстрировали лучшее физическое ( $p = 0,001$ ) и сексуальное ( $p = 0,007$ ) функционирование, а также испытывали меньше боли ( $p = 0,003$ ) и дискомфорта в плече ( $p = 0,024$ ) по сравнению с теми, кто перенес радикальную мастэктомию. Женщины, подвергшиеся реконструктивной операции молочной железы, оценивали свое качество жизни выше ( $p = 0,003$ ). В целом, пациентки, перенесшие операцию по сохранению груди, демонстрировали более высокое качество жизни в этих аспектах по сравнению с женщинами, прошедшими мастэктомию. Симптомы у пациенток после сохранения груди были сопоставимы с теми, кто перенес мастэктомию, за исключением боли, которая оказалась выше у последних. Значительные различия были отмечены в подшкалах функциональных шкал опросника QLQ-BR23: изображение тела ( $p = 0,003$ ), сексуальное функционирование ( $p = 0,007$ ) и сексуальная удовлетворенность ( $p = 0,005$ ), а также в подшкале симптомов, связанных с плечом ( $p = 0,024$ ). Женщины, перенесшие мастэктомию, сообщали о большей тяжести симптомов, связанных с плечом, по сравнению с теми, кто прошел операцию по сохранению груди (среднее значение составило 31,56 по сравнению с 26,56) [34].

Необходимо обеспечить поддерживающие образовательные мероприятия на уровне семьи и населения через системы здравоохранения с целью укрепления психологического благополучия, духовного здоровья и доступа к социальным вспомогательным ресурсам, чтобы женщины могли справиться со своим заболеванием, повышая тем самым качество жизни [43]. Для улучшения качества жизни пациенток как во время, так и после лечения важно вовлечь в профилактическую работу их близких. Психологическая работа с пациентками и их родственниками поможет лучше понять суть заболевания, что способствует распространению достоверной информации в обществе [44]. Таким образом, перед медицинскими

работниками стоит задача не только обеспечения физической помощи, но и предоставления информации, знаний и внимания, которые подкрепляют усилия отдельной женщины по преодолению трудностей [45].

В изучении рака, оценка качества жизни играет важную роль в определении того, насколько успешно проходит лечение и в прогнозировании течения заболевания. Эта оценка позволяет врачам настраивать симптоматическое лечение с учетом индивидуальных особенностей и получать ценные данные о прогнозе заболевания [46].

**Заключение:** Данный обзор подтверждают важное значение реконструктивно-пластических операций для улучшения качества жизни женщин, перенесших лечение РМЖ. Увеличение баллов по всем шкалам опросника после реконструктивных операций указывает на позитивное влияние этих процедур на физическое, эмоциональное и социальное благополучие пациенток. Тем не менее, после радикальной мастэктомии наблюдается ухудшение общего качества жизни женщин, особенно в сферах эмоционального и сексуального благополучия, а также в оценке собственного тела. Стоит отметить, что пациентки, прошедшие операцию по сохранению груди, показывают лучшие результаты в физической и сексуальной функциях, а также испытывают меньшую интенсивность боли и дискомфорта в плече по сравнению с женщинами, перенесшими мастэктомию. Эти результаты подчеркивают важность сохранения груди и применения реконструктивных методов в ходе лечения РМЖ. Кроме того, обзор показывает, что сохранение прежнего образа жизни является важным аспектом для пациенток после радикального лечения РМЖ. Они сталкиваются с множеством социально-психологических трудностей, таких как страх рецидива, нарушение сексуальных отношений и социальная изоляция, что значительно влияет на качество их жизни.

Чтобы улучшить качество жизни женщин с РМЖ, требуется комплексная поддержка, включающая медицинское лечение, психологическую помощь, образовательные программы и доступ к социальным ресурсам. Последующие исследования в этой области помогут разработать эффективные стратегии поддержки и реабилитации для данной группы пациенток.

#### Список использованных источников:

1. Ткаченко Г.А., Чулкова В.А. Социально-психологические проблемы больных после радикального лечения рака молочной железы // *Вопр. Онкол.* – 2019. – Т. 65, №1. – С. 114-120 [Tkachenko G.A. i Chulkova V.A. Sotsial'no-psikhologicheskie problemy bol'nykh posle radikal'nogo lecheniya raka molochnoi zhelezy // *Voпр. Onkol.* – 2019. – Т. 65, №1. – С. 114-120 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsialno-psihologicheskie-problemy-bolnyh-posle-radikalnogo-lecheniya-raka-molochnoy-zhelezy>
2. Иванова Н.Ю. Основные психосексуальные синдромы у женщин, перенесших мастэктомию // *Вестник ТГПУ.* – 2013. – № 5(133) – С. 146-148 [Ivanova N. Yu. Osnovnye psikhoseksual'nye sindromy u zhenshchin, perenessikh mastektomiyu // *Vestnik TGPU.* – 2013. – № 5(133) – С. 146-148 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19072487>
3. Heidary Z., Ghaemi M., Hossein Rashidi B., Kohandel Gargari O., Montazeri A. Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Systematic Review of the Qualitative Studies // *Cancer control.* – 2023. – Vol. 30. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1177/10732748231168318>
4. WHO, IARC. Global Cancer Observatory "Cancer Today". Kazakhstan Fact Sheet. Дата документа: 26.08.2024. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/398-kazakhstan-sheet.pdf>

*who.int/media/globocan/factsheets/populations/398-kazakhstan-sheet.pdf*

5. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л. Оценка качества жизни женского населения Омской области с различным риском развития рака молочной железы // *Совр. Пробл. Науки и Образования.* – 2015. – № 1(1). – С. 1330 [Shirlina N.G., Stasenko V.L. Otsenka kachestva zhizni zhenskogo naseleniya Omskoi oblasti s razlichnym riskom razvitiya raka molochnoi zhelezy // *Sovr. Probl. nauki i obrazovaniya.* – 2015. – № 1(1). – С. 1330 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=25325065>

6. Мантурова Н.Е., Исмагилов А.Х., Карасев В.Е. Качество жизни пациенток в позднем послеоперационном периоде различных вариантов хирургического лечения рака молочной железы // *Пласт. Хир. Эстет. Мед.* – 2022. – № 3. – С. 5-12. [Manturova N. E., Ismagilov A. Kh., Karasev V.E. Kachestvo zhizni patsientok v pozdnem posleoperatsionnom periode razlichnykh variantov khirurgicheskogo lecheniya raka molochnoi zhelezy // *Plast. Khir. Estet. Med.* – 2022. – № 3. – С. 5-12 (in Russ.)] <https://doi:10.17116/plast.hirurgia20220315>

7. Haddou Rahou B., El Rhazi K., Ouasmani F., Nejari C., Bekkali R., Montazeri A., Mesfioui A. Quality of life in Arab women with breast cancer: a review of the literature // *Health and quality of life outcomes.* – 2016. – Vol. 14. – P. 64. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0468-9>

8. Imran M., Al-Wassia R., Alkhayyat S.S., Baig M., Al-Saati B.A. Assessment of quality of life (QoL) in breast cancer patients by using EORTC QLQ-C30 and BR-23 questionnaires: A tertiary care center survey in the western region of Saudi Arabia // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14(7). – e0219093. <https://doi:10.1371/journal.pone.0219093>

9. McKeivitt E., Saleeb M., Liu G., Warburton R., Pao J.S., Dingee C., Bazzarelli A., Tang K., Crump T., Sutherland J.M. Differences in Preoperative Health-Related Quality of Life between Women Receiving Mastectomy or Breast Conserving Surgery in a Prospectively Recruited Cohort of Breast Cancer Patients // *Curr. Oncol. (Toronto, Ont.).* – 2022. – Vol. 30(1). – P. 118-129. <https://doi:10.3390/curroncol30010010>

10. Bhat V., Roshini A.P., Ramesh R. Does Quality of Life Among Modified Radical Mastectomy and Breast Conservation Surgery Patients Differ? A 5-Year Comparative Study // *Indian J. Surg. Oncol.* – 2019. – Vol. 10(4). – P. 643-648. <https://doi:10.1007/s13193-019-00962-1>

11. Климова М.О. Качество жизни у женщин с диагнозом рака молочной железы, перенесших секторальную резекцию или мастэктомию // Актуальные вопросы благополучия личности: психологический, социальный и профессиональный контексты : Сб. матер. Всерос. науч.-практ. конф. – Ханты-Мансийск: ЮГУ, 2023. – С. 233-238 [Klimova M.O. Kachestvo zhizni u zhenshchin s diagnozom raka molochnoi zhelezy, perenessikh sektoral'nyu rezektsiyu ili mastektomiyu // *Aktual'nye voprosy blagopoluchiya lichnosti: psikhologicheskii, sotsial'nyi i professional'nyi konteksty : Sb. mater. Vseros. nauch.-prakt. konf. – Khanty-Mansiisk: YuGU, 2023. – С. 233-238 (in Russ.)].* <https://elibrary.ru/item.asp?id=55922937>

12. Карасев В.Е., Долгих В.Т., Ершов А.В., Леонов О.В. Влияние вида оперативного вмешательства при раке молочной железы на качество жизни молодых женщин // *Поволжский онкол. вестник.* – 2020. – Т. 11, № 2(42). – С. 13-21 [Karasev V. E., Dolgikh V.T., Ershov A.V., Leonov O.V. Vliyanie vida operativnogo vmeshatel'stva pri rake molochnoi zhelezy na kachestvo zhizni molodykh zhenshchin // *Povolzhskii onkol. vestnik.* – 2020. – Т. 11, № 2(42). – С. 13-21 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44526449>

13. Shekhar N., Jaiswal R., Joseph L., Jain S., Kr A., Yashas N., Fernandes A., G C., S V., Reddy T., Reddy L., Kumar R. An Overview of Psychological Analysis of Breast Cancer Patients undergoing Modified Radical Mastectomy and Breast Conservation Surgery and its impact on Objectified Body Consciousness at a Tertiary Care Cancer Centre in South India // *Clin. Breast Cancer.* – 2023. – Vol. 23. – P. e394-e400. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2023.05.017>

14. Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В., Сухотько А.С., Сарибекян Э.К., Усов Ф.Н., Широких И.М., Бересток Т.С. и Трегунова А.В. Препекторальная установка полууретанового имплантата после подкожной мастэктомии у больных раком молочной железы // *Research'n Practical Medicine Journal.* – 2020. – №3. – С. 63-73 [Vlasova M.Yu., Zikiryaxodzhaev A.D., Reshetov I.V., Suxot'ko A.S., Saribekyan E.K., Usov F.N., Shirokikh I.M., Berestok T.S. i Tregubova A.V. Prepektoral'naya ustanovka poliuretanoovogo implantata posle podkozhnoj maste'ktomii u bol'nykh rakom molochnoj zhelezy

- // *Research'n Practical Medicine Journal*. – 2020. – №3. – S. 63-73 (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/prepektoralnaya-ustanovka-poliuretano-novo-implantata-posle-podkozhnoy-mastektomii-u-bolnykh-rakom-molochnoy-zhelezy>
15. Araújo Neto EA., Alves B.C.A., Gehrke F.S., Azzalis L.A., Junqueira V.C.B., Sousa L.V.A., Adami F., Fonseca F.L.A. Quality of Life of Post-Mastectomy Women Living in a Semi-Arid Region of Brazil // *Int. J. Env. Res. Public Health*. – 2017. – Vol. 14 (6) – 601. <https://doi.org/10.3390/ijerph14060601>
16. О А.С., Дьяченко В.Г. Качество жизни больных раком молочной железы перед началом проведения комплексной полихимиотерапии // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2015. – №1. – С. 16-19 [O A.S., Diachenko V.G. Kachestvo zhizni bolnykh rakom molochnoi zhelezy pered nachalom provedeniia kompleksnoi polikhimioterapii // *Dalnevostochnyi meditsinskii zhurnal*. – 2015. – №1. – S. 16-19 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-zhizni-bolnykh-rakom-molochnoy-zhelezy-pered-nachalom-provedeniya-kompleksnoy-polikhimioterapii>
17. О А.С., Дьяченко В.Г. Качество жизни больных раком молочной железы в процессе комплексной противоопухолевой терапии // *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. – 2016. – № 4(25). – С. 4. [O A.S., Dyachenko V. G. Kachestvo zhizni bolnykh rakom molochnoy zhelezy v protsesse kompleksnoy protivopuholevoy terapii // *Vestnik obschestvennogo zdorovya i zdavoohraneniya Dalnego Vostoka Rossii*. – 2016. – № 4(25). – S. 4 (in Russ.)]. <http://www.fesmu.ru/voz/20164/2016404.aspx>
18. Arefian M., Asgari-Mobarake K., Fazilatpour M., Zanguri V., Akrami M. Proposing and evaluating a model of depression, stress, resilience and spirituality in relation to pain in women with breast cancer: Investigating the mediating role of mindfulness // *Eur. J. Oncol. Nurs.* – 2023. – Vol. 62. – 102268. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2023.102268>
19. Stubblefield M.D., Keole N. Upper Body Pain and Functional Disorders in Patients With Breast Cancer // *PM&R* – 2014. – Vol. 6. – P. 170-183. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2013.08.605>
20. Wong S.S.S., Liu T.W., Ng S.S.M. Performance of physical, cardiovascular, and psychological functions in middle-aged women with and without breast cancer // *Eur. J. Oncol. Nurs.* – 2023. – Vol. 66. – 102399. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2023.102399>
21. Villar R.R., Fernández S.P., Garea C.C., Pillado M.T.S., Barreiro V.B., Martín C.G. Quality of life and anxiety in women with breast cancer before and after treatment // *Rev. Latino-Americana de Enferm.* – 2017 – Vol. 25. – e2958. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.2258.2958>
22. Abrahams H.J.G., Gielissen M.F.M., Verhagen CAHHVM., Knoop H. The relationship of fatigue in breast cancer survivors with quality of life and factors to address in psychological interventions: A systematic review // *Clin. Psychol. Rev.* – 2018. – Vol. 63 – P. 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.05.004>
23. Culbertson M.G, Bennett K., Kelly C.M., Sharp L., Cahir C. The psychosocial determinants of quality of life in breast cancer survivors: a scoping review // *BMC Cancer* – 2020 – Vol. 20 (1). – 948. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07389-w>
24. Циринг Д.А., Евстафеева Е.А., Пономарева И.В. Психологические особенности женщин, больных раком молочной железы на стадии ремиссии и четвертой стадии // *Сиб. Психол. Журн.* – 2023. – № 88. – С. 144-153. [Tsiring D.A., Evstafeeva E.A., Ponomareva I.V. Psikhologicheskie osobennosti zhenshchin, bolnykh rakom molochnoi zhelezy na stadii remissii i chetvertoi stadii // *Sib. Psikhol. Zhurn.* – 2023. – № 88. – S. 144-153 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17223/17267080/88/9>
25. Хетагурова А.К., Мирюсупова Г.Ф. Организация реабилитации больных после мастэктомии // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2018. – №5-6. – С. 31-35 [Khetagurova A.K., Miryusupova G.F. Organizatsiya reabilitatsii bolnykh posle mastektomii // *Problemy standartizatsii v zdavoohranenii*. – 2018. – №5-6. – S. 31-35 (in Russ.)]. <https://DOI:10.26347/1607-2502201805-06031-035>
26. Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю., Идрисова Л.Э., Сдвижков А.М. Реабилитация онкогинекологических больных. Взгляд на проблему // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2015. – № 9 (4). – С. 46-54 [Solopova A.G., Tabakman Yu.Yu., Idrisova L.E., and Sdvizhkov A.M. Reabilitatsiya onkoginekologicheskikh bolnykh. Vzglyad na problemu // *Akusherstvo. ginekologiya i reproduksiya*. – 2015. – №9(4). – S. 46-54 (in Russ.)]. <https://DOI:10.17749/2070-4968.2015.9.4.046-054>
27. Grocott B., Reynolds K., Logan G, Hebbard P, El-Gabalawy R. Breast cancer patient experiences of perioperative distress and anxiety: A qualitative study // *Eur. J. Oncol. Nurs.* – 2023. – Vol. 63. – 102299. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2023.102299>
28. Евстафеева Е.А., Пономарева И.В., Циринг Д.А., Миронченко М.Н., и Важенин А.В. ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ // *Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение*. – 2020. – no. 2-3 (10-11) - С. 11-15. [Evstafeeva E.A., Ponomareva I.V., Tsiring D.A., Mironchenko M.N., i Vazhenin A.V. PSIKHOLOGICHESKIE KHARAKTERISTIKI I KACHESTVO ZHIZNI ZHENSCHIN S RAKOM MOLOCHNOI ZHELEZY // *Vestnik ChelIGU. Obrazovanie i zdavoohranenie*. – 2020. – no. 2-3 (10-11) - S. 11-15 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/psikhologicheskie-kharakteristiki-i-kachestvo-zhizni-zhenshchin-s-rakom-molochnoy-zhelezy/viewer>
29. Simancaz Fernández M., Zapata Rueda C., Galván Patrignani G., Celedón Rivero J.C., Hernández Padilla J. Adaptation to the disease, resilience and optimism in woman with breast cancer // *Rev. Colomb. Psiquiatr. (English ed.)* – 2023. – Vol. 52, Issue 4 - Pages 280-286. <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2021.06.016>
30. Mokhtari-Hessari P., Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018. // *Health Quality of Life Outcomes*. – 2020. – Vol. 18(1). – 338. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01591-x>
31. Lemij A.A., de Glas N.A., Derks M.G.M., Linthorst-Niers E.M.H., Guicherit O.R., van der Pol C.C., Lans T.E., van Dalen T., Vulink A.J.E., Merkus J.W.S, van Gerven L., van den Bos F., Rius Ottenheim N., Liefers G.J., Portielje J.E.A. Mental health outcomes in older breast cancer survivors: Five-year follow-up from the CLIMB study // *Eur. J. Cancer*. – 2023. – Vol. 187. - Pages 87-95. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.001>
32. Fanakidou I., Zyga S., Alikari V., Tsironi M., Stathoulis J., Theofilou P. Mental health, loneliness, and illness perception outcomes in quality of life among young breast cancer patients after mastectomy: the role of breast reconstruction // *Qual Life Res.* – 2018. – vol. 27. – P. 539–543. <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1735-x>
33. Yao L., Li Y., Wang T., Jia F., Zhang Y., You X., Hu L., Zhang B., Zhang Q., Ming W., Li H. Chinese medical staff's knowledge, attitudes and practices towards breast cancer patients' sexual health management: A cross-sectional study // *Heliyon* – 2023. – Vol. 9, Issue 9. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19701>
34. Konieczny M., Fal A. The Influence of the Surgical Treatment Method on the Quality of Life of Women With Breast Cancer // *Eur. J. Breast Health*. – 2023. – Vol. 19(2). – P. 121-127. <https://doi.org/10.4274/ejbh.galenos.2023.2022-9-1>
35. Vrancken Peeters NJMC., Vlooswijk C., Bijlsma R.M., Kaal S.E.J., Kerst J.M., Tromp J.M., Bos MEMM., van der Hulle T., Lalisang R.I., Nuver J., Kouwenhoven M.C.M., van der Ploeg I.M.C., van der Graaf W.T.A., Husson O. Sexual quality of life of adolescents and young adult breast cancer survivors // *ESMO Open* – 2024. – Vol. 9(2). – 102234. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102234>
36. Durosini I., Triberti S., Savioni L., Sebri V., Pravettoni G. The Role of Emotion-Related Abilities in the Quality of Life of Breast Cancer Survivors: A Systematic Review // *Int. J. Env. Res. Public Health*. – 2022. – Vol. 19(19). – 12704. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912704>
37. Franzoi M.A., Aupomerol M., Havas J., Soldato D., Lambertini M., Massarotti C., Hang H., Pistilli B., Fasse L., Tredan O., Gillanders E., Joly F., Cottu P., Mouret-Reynier M.A., Tarpin C., Arnaud A., Everhard S., Martin A.L., Di Meglio A., Vaz-Luis I. Investigating sexual health after breast cancer by longitudinal assessment of patient-reported outcomes // *ESMO Open*. – 2024. – Vol. 9(2). – 102236. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.102236>
38. Tellis S., Gürkan A. Examination of Sexual Quality of Life and Dyadic Adjustment among Women with Mastectomy // *Eur. J. Breast Health*. – 2019. – Vol. 16(1). – P. 48-54. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2019.4969>
39. Hunger C., Sanchez-Varela V., Bober S.L. Self-Image and Sexuality Issues among Young Women with Breast Cancer: Practical Recommendations // *Rev. Investig. Clin.* – 2017. – Vol. 69. – P. 114-122. <https://doi.org/10.24875/ric.17002200>
40. Khazi F., Angolkar M., Bhise R., Ahmed I. Psychosocial impact at diagnosis and coping strategies among women with breast

cancer-A qualitative study // Clin. Epidemiol. Global Health. – 2023. – Vol. 22. – 101343. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2023.101343>

41. Toija A.S., Kettunen T.H., Leidenius M.H.K., Vainiola T.H.K., Roine R.P.A. Effectiveness of peer support on health-related quality of life in recently diagnosed breast cancer patients: a randomized controlled trial // Support. Care Cancer. – 2019. – Vol. 27(1). – P. 123-130. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4499-0>

42. Spatuzzi R., Vespa A., Lorenzi P., Miccinesi G., Ricciuti M., Cifarelli W., Susi M., Fabrizio T., Ferrari M.G., Ottaviani M., Giuliotti M.V., Merico F., Aieta M. Evaluation of Social Support, Quality of Life, and Body Image in Women with Breast Cancer // Breast care (Basel). – 2016. – Vol. 11(1). – P. 28-32. <https://doi.org/10.1159/000443493>

43. Firouzbakht M., Hajian-Tilaki K., Moslemi D. Analysis of quality of life in breast cancer survivors using structural equation modelling: the role of spirituality, social support and psychological well-being // Int. Health. – Vol. 12(4). – 2020. – P. 354-363. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihz108>

44. Дыхно Ю.А., Галушина Е.Н., Матвейкина А.А., Красицкая В.А. Качество жизни больных раком молочной железы в процессе диагностики и лечения // Качество жизни людей разных возрастов: открытое социальное пространство: Мат-лы Межд. Конф. в рамках XXII Международного Симпозиума «Восток–Россия–Запад», Красноярск, 26-27 ноября 2019 года / Отв. ред. Л.Г. Климацкая. – Красноярск: Красноярский государственный педагогический университет

им. В.П. Астафьева, 2019. – С. 26-31 [Dykhno Iu.A., Galushina E.N., Matveikina A.A., Krasitskaia V.A. Kachestvo zhizni bolnykh rakom molochnoi zhelezy v protsesse diagnostiki i lecheniia // Kachestvo zhizni liudei raznykh vozrastov: otkrytoe sotsialnoe prostranstvo : Mat-ly Mezhd. Konf. v ramkax XXII Mezhdunarodnogo Simpoziuma «Vostok–Rossiya–Zapad», Krasnoyarsk, 26-27 noyabrya 2019 goda / Отв. ред. L.G. Klimackaya. – Krasnoyarsk: Krasnoyarskiy gosudarstvennyy pedagogicheskiy universitet im. V.P. Astaf'eva, 2019. – S. 26-31 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41823979>

45. Lundberg P.C., Phoosuwan N. Life situations of Swedish women after mastectomy due to breast cancer: A qualitative study // Eur. J. Oncol. Nurs. – Vol. 57 – 2022. – Art. no. 102116, <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2022.102116>.

46. Пронина Е.Н., Денисенко А.Н., Камаев И.А., Магарамова Ж.А., Удина А.М. Качество жизни больных раком молочной железы // Актуальные проблемы управления здоровьем населения : Юбилейный сб. науч. тр. / под общ. ред. И.А. Камаева, В.М. Леванова. Выпуск X. – Нижний Новгород : Ремедиум Приволжье, 2017. – С. 192-195 [Pronina E. N., Denisenko A. N., Kamaev I. A., Magaramova Zh. A., Udina A. M. Kachestvo zhizni bolnykh rakom molochnoi zhelezy // Aktualnye problemy upravleniia zdorov'em naseleniia : Iubileyniy sb. nauch. tr. / pod obshh. red. I.A. Kamaeva, V.M. Levanova. Vypusk X. – Nizhnij Novgorod : Remedium Privolzh'e, 2017. – S. 192-195 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=29648487>

## АНДАТПА

### СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР ӘЙЕЛДЕРДІҢ ӨМІР САПАСЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Л.А. Ишимова<sup>1</sup>, П.Ж. Айтмаганбет<sup>1</sup>, А.Б. Туляева<sup>1</sup>, Н.М. Кереева<sup>1</sup>, Г.А. Умарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі.** Қазір сүт безінің қатерлі ісігі (СБКІ) әйелдер арасында ең көп таралған қатерлі ісік болып табылады және статистика аурушаңдықтың тұрақты өсуін көрсетеді. Соңғы онжылдықтарда осы диагноз анықталған әйелдердің өмір сүру сапасын зерттеуге көбірек көңіл бөлінді. Өмір сапасы денсаулықтың төрт негізгі аспектісі бойынша бағаланады: физикалық, психологиялық, әлеуметтік және сексуалды. Сүт безі қатерлі ісігі бар әйелдердің өмір сүру сапасын зерттеу кезінде осы аспектілердің барлығын ескеру өте маңызды. Қазіргі заманғы медицинада өмір сапасын бағалау әдістері кеңінен қолданылады, өйткені олар пациенттерді емдеуге дейінгі өмір сүру сапасын бағалауға және терапия процесінде оның өзгеруін бақылауға мүмкіндік береді.

**Зерттеудің мақсаты** – денсаулықтың физикалық, психологиялық, әлеуметтік және сексуалды аспектілерін ескере отырып, сүт безі қатерлі ісігі бар әйелдердің өмір сүру сапасын бағалауға арналған ғылыми зерттеулерді зерттеу. Осы зерттеу аурудың әйелдер денсаулығының аспектілеріне әсерін терең түсіну қажеттілігімен негізделген, ал бұл қазіргі проблемалар мен қажеттіліктерді анықтауға мүмкіндік береді.

**Әдістері.** Түйінді сөздер бойынша Scopus, PubMed, ScienceDirect, Web of Science, eLibrary ғылыми дерекқорларынан дереккөздерге аналитикалық шолу жүргізілді. Барлығы 185 дереккөз талданды, оның 46-сі шолуға енгізілген. Әдебиет шолуына енгізілген жарияланымдар ағылшын және орыс тілдеріндегі ашық толық мәтінді мақалалар болды.

**Нәтижелері.** Алынған нәтижелер СБКІ кейін реконструктивті-пластикалық операциядан өткен пациенттердің радикалды мастэктомиядан өткендермен салыстырғанда өмір сүру сапасы жоғары екенін көрсетті. Бұл физикалық және психологиялық функцияның жақсаруымен, сондай-ақ ауырсынудың төмендеуімен расталады. Алайда барлық әйелдер СБКІ-ні емдегеннен кейін өмір сапасының жалпы төмендеуін сезінеді, әсіресе эмоционалды және сексуалды салаларда, бұл диагноз бен емдеуден туындаған күйзеліске, сондай-ақ дене бейнесінің өзгеруіне және сексуалды өзін-өзі анықтауға байланысты.

**Қорытынды.** Зерттеу нәтижелері әртүрлі емдеу әдістерінің СБКІ бар әйелдердің өмір сапасына әсерін көрсетеді, бұл олардың физикалық, психологиялық, әлеуметтік және сексуалды денсаулығын жақсарту үшін негізделген шаралар қабылдауға мүмкіндік береді. Бұл СБКІ бар әйелдердің жалпы өмір сүру сапасын арттыру үшін тиімді оңалту және қолдау бағдарламаларын әзірлеуге ықпал етеді.

**Түйінді сөздер:** әйел, сүт безі қатерлі ісігі, өмір сапасы, физикалық денсаулық, психологиялық денсаулық, әлеуметтік денсаулық, сексуалды денсаулық.

## ABSTRACT

### THE QUALITY OF LIFE OF WOMEN WITH BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

L.A. Ishimova<sup>1</sup>, P.Zh. Aitmaganbet<sup>1</sup>, A.B. Tulyaeva<sup>1</sup>, N.M. Kereeva<sup>1</sup>, G.A. Umarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University NJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Breast cancer (BrC) is the most common type of cancer among women, with a steady increase in cases. In recent decades, more attention has been given to studying the quality of life of women with this diagnosis. Quality of life is assessed across four health aspects: physical, psychological, social, and sexual. Considering all these aspects is crucial when studying the quality of life of women with breast cancer. These assessments are important in modern medicine as they evaluate patient conditions before treatment and track changes during therapy.

**The study aimed to** examine scientific studies on the quality of life of women with breast cancer, considering physical, psychological, social, and sexual health aspects to thoroughly understand the disease's impact on women's lives, which will help identify existing problems and needs.

**Methods:** An analytical review of sources from Scopus, PubMed, ScienceDirect, Web of Science, and eLibrary was conducted. Out of 185 analyzed sources, 46 were included in the review, comprising open full-text articles in English and Russian.

**Results:** Patients who had reconstructive surgery for BrC reported a higher quality of life than those who had a radical mastectomy, with better physical and psychological health and less pain. However, all women experienced a general decrease in quality of life post-treatment, especially in emotional and sexual areas, due to psychological stress, body image changes, and altered sexual identity.

**Conclusions:** The study highlights the impact of different treatments on the quality of life of women with breast cancer, enabling measures to enhance their physical, psychological, social, and sexual health. This supports developing effective rehabilitation and support programs to improve their overall quality of life.

**Keywords:** woman, breast cancer (BrC), quality of life, physical health, psychological health, social health, sexual health.

---

**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:** все авторы внесли равноценный вклад при написании статьи.

**Сведения об авторах:**

**Ишимова Л.А. (корреспондирующий автор)** – магистрант 2 курса образовательной программы 7М10101 «Общественное здравоохранение» НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, тел: +77058142790, e-mail: ishimova.lunara@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-2712-3873;

**Айтмағанбет П.Ж.** – PhD, доцент кафедры «Общественное здоровье и здравоохранение» НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, тел: +77023398577, e-mail: piki.kz@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1958-0493;

**Туляева А.Б.** – PhD, Ассистент кафедры «Онкологии» НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, тел: +77016599861, e-mail: dekart\_85@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7149-0121

**Кереева Н.М.** – к.м.н., доцент каф. онкологии НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел: +77014536721, e-mail: nrgl77@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6205-4029;

**Умарова Г.А.** – PhD, доцент кафедры «Доказательная медицина и научный менеджмент» НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан, тел: +77772870904, e-mail: uga\_80@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7637-113X.

**Адрес для корреспонденции:** Ишимова Л.А., НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», ул. Маресьева 68, Актобе 030012, Республика Казахстан

# РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ КАК ВАРИАНТ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.С. КАДЫР<sup>1</sup>, Н.А. КАБИЛДИНА<sup>1</sup>, Е.В. КРУК<sup>1</sup>, Ж.К. КАБИЛДИН<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** На сегодняшний день рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения. По данным ВОЗ в 2022 году было зарегистрировано свыше 2,296,840 первичных случаев РМЖ в мире, что составило 11,7% от общего количества первичных случаев рака, и более 685 000 женщин умерли от этой болезни (6,9% от общей смертности). Хирургический метод лечения остается ведущим, и совершенствуется из года в год ввиду нарастающей ранней выявляемости у сравнительно молодых и работоспособных пациенток. Реконструктивная хирургия набирает все большую популярность как компонент реабилитационной программы при РМЖ.

**Цель исследования** – оценка целесообразности применения современных методик реконструктивно-восстановительных операций (РВО) на молочной железе при хирургической реабилитации больных с РМЖ.

**Методы:** В базах данных Scopus, PubMed, e-Library проведен поиск научных работ, опубликованных за последние 10 лет (2014–2024 гг.). По результатам поиска было найдено более 2700 статей, из них по критериям включения и исключения было отобрано 36 источников.

**Результаты:** По результатам анализа установлено, что онкологическая эффективность применения РВО при хирургической реабилитации больных с РМЖ в зависимости от локализации и патоморфологических характеристик опухоли не хуже, чем при применении радикальной мастэктомии. Удовлетворенность пациенток эстетическим результатом с помощью опросника Breast-Q выше при применении реконструктивных методик по сравнению с радикальной мастэктомией. По результатам рандомизированных, одноцентровых и многоцентровых исследований и мета-анализов был выявлен стабильный рост проведения как одномоментных, так и отсроченных РВО при лечении РМЖ.

**Заключение:** РВО являются передовым методом хирургической реабилитации. Основной задачей данного метода является обеспечение высокого уровня психосексуального благополучия и удовлетворенности качеством жизни у пациенток с сохранением онкологической безопасности. Несмотря на это, онкологическая безопасность требует постоянного совершенствования и более глубокого изучения каждой из методик. Анализ ранних и отдаленных результатов РВО позволит выбрать оптимальный метод для каждой пациентки, исходя из потребностей в эстетически благополучной и надежной хирургической реабилитации.

**Ключевые слова:** рак молочной железы (РМЖ), реконструктивно-восстановительные операции (РВО), хирургическая реабилитация.

**Введение:** Рак молочной железы (РМЖ) является самой распространенным онкологическим заболеванием среди женщин в Республике Казахстан, составляя 23% от общей онкологической заболеваемости, а также основной причиной смертности среди онкологических пациенток (12,3% смертей от рака). Современные высокотехнологичные скрининговые программы повышают выявляемость рака на ранних стадиях, а применение эффективных схем лечения способствует увеличению срока выживаемости пациенток. Несмотря на широкое применение радикальной мастэктомии как основного метода хирургического лечения, приобретают популярность новые методы онкопластического лечения [1], поскольку мастэктомия оказывает негативное влияние на принятие собственного тела, психосексуальное благополучие и качество жизни женщин [2]. Понятие «качество жизни» у онкологических больных изменило технику хирургического лечения при РМЖ [3].

Основной целью онкологической хирургии является резекция рака, то есть удаление опухоли вместе с тканью молочной железы с чистыми краями. Однако растет понимание того, что эстетические результаты этих процедур чрезвычайно важны [4].

Впервые предложенная В. Torth в 1991 году комбинированная мастэктомия (КСМ) позволяет максимально сохранить кожный покров с мышцами вместе с удалением сосково-ареолярного комплекса (САК) и с последующей немедленной реконструкцией. Такая операция отвечает требованиям радикальности и косметическим запросам пациенток. За последующие 30 лет было доказано, что применение КСМ не увеличивает риск возникновения региональных метастазов [5].

В 1979 г. Т. Robbins впервые использовал для реконструкции молочной железы эллипсоидный нижний поперечный лоскут передней брюшной стенки (transverse rectus abdominis musculocutaneous (TRAM) flap) [6].

Два основных принципа, которыми должны руководствоваться хирурги при выполнении органосохраняющих операций (ОСО): достижение негативных краев резекции и получение как можно более удовлетворительных косметических результатов [7].

Преимущества немедленной реконструкции включают в себя превосходные эстетические результаты, улучшение степени психосоциального благосостояния после мастэктомии, по крайней мере в краткосрочной перспективе, более короткое время операции, меньшее число хирургических вмешательств, более низкие затраты и ускоренную социальную реинтеграцию по сравнению с отсроченной реконструкцией. Немедленная реконструкция требует более высококачественных кожных лоскутов, нежели мастэктомия с последующей пролонгированной реконструкцией, и, к тому же, может повысить риск осложнений. Основные преимущества отсроченной реконструкции заключается в том, что вероятные осложнения не влияют на эффективность адъювантного лечения. Кроме того, при планируемой адъювантной лучевой терапии после оперативного лечения у пациентки появляется больше времени для принятия взвешенного решения о виде и особенностях реконструкции, что положительно сказывается на балансе преоперативных ожиданий и удовлетворенности конечным результатом.

**Цель исследования** – оценка целесообразности применения современных методик реконструктивно-восстановительных операций (РВО) на молочной железе при хирургической реабилитации больных с РМЖ.

**Материалы и методы:** В данный обзор включены отечественные и зарубежные публикации за последние 10 лет (2014-2023 гг.), найденные в базах PubMed, Google Scholar и Scopus. Поиск осуществлялся на основе следующих ключевых фраз: «рак молочной железы», «реконструктивно-восстановительные операции», «хирургическая реабилитация». **Критерии включения:** статьи, описывающие результаты рандомизированных одноцентровых и многоцентровых исследований, мета-анализы и систематические обзоры с наличием доступа к полному тексту. **Критерии исключения:** описания случаев, обзоры литературы, тезисы конференций, а также статьи без доступа к полному тексту. По результатам поиска было найдено более 2700 статей, из них по критериям отобрано 40. Совпадение мнений авторов составляет 95%.

### **Результаты:**

#### **1. Методы реконструкции с использованием собственных тканей**

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании J.A. Ter Stege и др. с помощью опросника было выявлено, что более 60% пациенток с РМЖ, рассматривавших возможность немедленной реконструкции молочной железы после проведенной мастэктомии, испытывали клинически значимый конфликт при принятии решения (clinically significant decisional conflict, CSDC), связанный с личными предпочтениями формы молочной железы и тревожностью. Пациентки, сомневающиеся в выборе РВО, не отдающие предпочтения РВО, настроенные против РВО или отказавшиеся от проведения РВО, с большей вероятностью испытывали CSDC, чем пациентки, изначально

сделавшие свой выбор в пользу РВО. Кроме того, пациентки с более высоким уровнем тревожности с большей вероятностью испытывали CSDC.

Это первое исследование, в котором оценивался конфликт при принятии решения о немедленной РВО в большой выборке пациенток с РМЖ. Уровень конфликта решений в данной выборке был сопоставим с уровнем конфликта решений у пациенток с РМЖ, рассматривавших отсроченную РВО в двух предыдущих исследованиях, относительно высок по сравнению с уровнем конфликта решений в выборке пациенток РМЖ, рассматривавших немедленную РВО (среднее значение = 33 (24)), и выше, чем уровень конфликта решений в выборке пациенток с РМЖ, рассматривавших различные факторы, связанные со здоровьем. В группе с самым высоким стандартным (до принятия решения) уровнем конфликта решений были большие, которые принимали решения самостоятельно [2].

Четыре наиболее часто используемых варианта аутологичной реконструкции молочной железы включают методики с использованием лоскутов широчайшей мышцы спины (latissimus dorsi (LD)), кожно-мышечного лоскута прямой мышцы живота (transverse rectus myocutaneous, TRAM) – свободного (fTRAM) или мышечно-сосудистого свободного лоскута (pTRAM), а также глубокий перфоратор нижней эпигастральной артерии (deep inferior epigastric artery perforator, DIEP) [8].

#### **1.1. Реконструкция с применением TRAM**

Применение поперечного кожно-мышечного лоскута прямой мышцы живота (TRAM) впервые описал Hartrampf в 1982 году. Данная методика заключается в поднятии кожно-мышечного лоскута брюшной полости, перфораторные сосуды которого отходят от верхних эпигастральных сосудов [9].

Чтобы снизить заболеваемость донорского участка брюшной полости за счет уменьшения количества мышц, методика с использованием лоскута TRAM претерпела многочисленные модификации, в результате чего появились различные вариации, такие как мышечно-щадящий лоскут TRAM (MS-TRAM), DIEP и поверхностные лоскуты нижней эпигастральной артерии (SIEA) [10].

Идеальный лоскут для реконструкции молочной железы может одновременно обеспечить улучшение васкуляризации и снизить заболеваемость донорского участка. Тем не менее, предпочтения хирурга являются еще одним важным фактором для достижения постоянных и устойчивых результатов. Если хирург не знаком с микрохирургией, применение pTRAM является лучшим вариантом, чем fTRAM или DIEP для аутологичной реконструкции молочной железы. Если хирург знаком с методиками TRAM, DIEP и pTRAM, выбор лоскута может быть сделан на основе характеристик пациента. Наши результаты показывают, что fTRAM может быть подходящим для пациенток с большим объемом молочной железы и низким риском грыжи. Частичный некроз лоскута и некроз жира являются негативными факторами, препятствующими сохранению объема ткани молочной железы [11]. Основной целью онкологической хирургии является резекция рака, то есть удаление опухоли вместе с тканью молочной железы с чистыми краями. Однако растет понимание того, что эстетические результаты этих процедур чрезвычайно важны [4].

Тип лоскута оказался единственным независимым фактором, влияющим на удовлетворенность пациентов результатами операции с учётом таких лимитирующих факторов, как возраст на время операции, страна проведения операции, сроки реконструкции и адъювантная терапия [12].

Наши результаты показали, что самый технически сложный вариант не всегда превосходит традиционный. По сравнению с лоскутами fTRAM и DIEP, лоскуты pTRAM становятся менее популярными, потому что они, как правило, уменьшают васкуляризацию и увеличивают риск развития осложнений в брюшной полости. Тем не менее, лоскуты pTRAM являются существенным вариантом, поскольку имеют ряд преимуществ по сравнению с лоскутами fTRAM и DIEP, включая отсутствие необходимости в микрохирургии, сокращение времени операции, более короткое пребывание в стационаре и более низкую стоимость лечения. Таким образом, хирургам не нужно настаивать на использовании лоскутов fTRAM или DIEP и исключать pTRAM, потому что один лоскут не может гарантировать превосходные результаты в отношении васкуляризации лоскута и васкуляризации донорского участка [11].

### 1.2. Реконструкция с применением DIEP

Лоскут DIEP был впервые описан для использования в реконструкции молочной железы в 1989 году Koshima и Soeda и популяризирован Allen и Treese [13]. Благодаря исключению забора мышцы, данный перфораторный лоскут обладает теоретическим преимуществом в снижении заболеваемости донорского участка по сравнению с лоскутами pTRAM и fTRAM. Последние годы данный лоскут стал более известен частично благодаря увеличению числа хирургов, обученных данной технике. При использовании DIEP-лоскута больше шансов сохранить межреберные нервы, так как при заборе такого лоскута сосудистая ножка, как правило, полностью скелетирована. В частности, риск повреждения нерва снижен при выборе медиального ряда перфоранта. В связи с этим данный лоскут показывает значительную разницу в отношении формирования послеоперационных грыж по сравнению с лоскутами pTRAM [14].

Лоскуты DIEP могут быть рекомендованы пациентам с повышенным риском грыжи, к примеру, пациентам с ожирением и пациентам пожилого возраста. pTRAM может быть использован пациентами с меньшим объемом молочной железы и более низким риском развития грыжи [11].

По результатам проспективного рандомизированного пятилетнего исследования, K. Seidenstuecker и др. отметили, что основными лимитирующими факторами для всех типов PBO, влияющие на результаты заживления после проведенной реконструкции являются курение, постоперативная лучевая терапия, индекс массы тела  $>30$ , наличие СД, нарушение кровообращения лоскута. Стоит отметить, что курение существенно замедляет заживление донорского участка на брюшной полости ( $p = 0,025$ ), в сравнении с некурящими пациентками ( $p = 0,019$ ). При применении методики на основе имплантата развитие капсулярной контрактуры обнаружено у 50,7 % пациенток, получивших лучевое лечение после замены экспандера на имплантат, против 10,3% у необлученных пациенток [15].

### 1.3. Реконструкция с применением кожно-мышечного лоскута на основе широчайшей мышцы спины (КМЛШМС)

Торакодорзальный лоскут – это КМЛШМС на торакодорзальных сосудах [16].

КМЛШМС служил надежным вариантом реконструкции молочной железы с тех пор, как был впервые описан в 1906 году. В 1995 году Angrigiani и др. впервые описали лоскут с перфоратором торакодорзальной артерии. Schwabegger и др. в 2003 году сообщили о преимуществах “мышечно-щадящего” подхода, заключающегося в удалении кожного покрова большего размера, который удерживается относительно небольшим сегментом нижней мышцы. J. Cook представил свое исследование с использованием мышечно-щадящих лоскутов LD для реконструкции молочной железы. За 8 лет на 83 пациентках в общей сложности были выполнены 26 немедленных и 100 отсроченных реконструкций с применением лоскута LD. В ходе сравнения преоперативного и постоперативного фотоанализа и регистрации осложнений и дополнительных процедур показало, что мышечно-щадящий лоскут MSLD (muscle-sparing latissimus dorsi flap) является универсальным вариантом реконструкции молочной железы в различных клинических условиях, с небольшим количеством осложнений и удовлетворительными эстетическими результатами [17].

Методика с использованием КМЛШМС отличается отсутствием капсулярной контрактуры и некроза лоскутов и более быстрым прекращением послеоперационной лимфореи. Среди ее недостатков можно назвать техническую сложность и длительность операции, наличие дополнительного рубца в области спины, пожизненное ограничение ряда физических упражнений (подтягивание на перекладине и лазание по канату) [18].

Предыдущие исследования ОСО с использованием КМЛШМС показали, что предельные показатели положительных краев резекции после первичной операции варьировали от 0% до 13%, что было сопоставимо с результатами нашего исследования (4%). Текущие показатели положительного результата после первичной операции в группе ОСО с КМЛШМС были значительно ниже, чем в группе только с ОСО (4% против 11%;  $P = 0,006$ ). Метаанализ, в котором сравнивались онкопластические ОСО и только ОСО, показал, что предельный уровень положительных краев резекции в группе, получавшей онкопластику, был значительно ниже, чем в группе, получавшей только ОСО (12% против 21%;  $P < 0,0001$ ). У пациенток в группе ОСО с КМЛШМС опухоли были крупнее, чем в группе, где применялась только ОСО. Тем не менее, показатели положительного результата после первичной операции были ниже в группе ОСО с КМЛШМС, чем в группе, где применялась только ОСО. Это может быть связано с тем, что реконструкция КМЛШМС позволяет выполнить более широкую резекцию без ухудшения косметического вида, что является одной из наиболее привлекательных особенностей ОСО с КМЛШМС [19].

Совсем недавно было описано применение TDAP (thoracodorsal artery perforator) при реконструкции молочной железы. Лоскут TDAP использует остаточную латеральную липодистрофическую ткань, часто присутствующую после мастэктомии, в качестве аутоло-

гичной ткани для реконструкции РМЖ. Это приводит не только к увеличению объема при реконструкции молочной железы, но и к удалению дистрофического жира под подмышечной впадиной [20]. Метод основан на применении кожно-мышечного перфоратора или перфораторов грудной артерии. На одном перфораторе можно получить лоскут значительного размера, что позволяет избежать частичной или полной потери лоскута в послеоперационном периоде, а также первичного закрытия донорского участка.

По результатам сравнительного анализа результатов у пациентов, рандомизированных на группы LD и TDAP, Е.М. Abdelrahman и соавторы утверждают, что лоскут TDAP демонстрирует эффективность наравне с лоскутом LD с точки зрения целесообразности, послеоперационных осложнений, косметического результата и, наконец, раннего функционального исхода, который значительно лучше, чем при использовании лоскута LD. На рисунках 1 и 2 приведен визуальный анализ алгоритма выполнения методик с использованием лоскутов LD и TDAP [21].

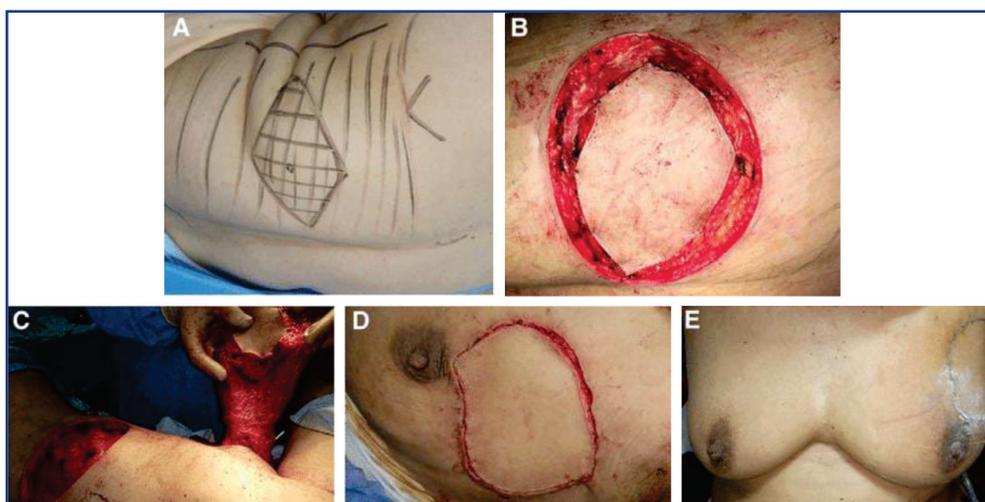


Рисунок 1 – Процесс реконструирования с применением лоскута LD: А – маркировка лоскута, В – резекция и диссекция, С – полная мобилизация и формирование туннеля, D – вставка лоскута, Е – конечный результат [21]

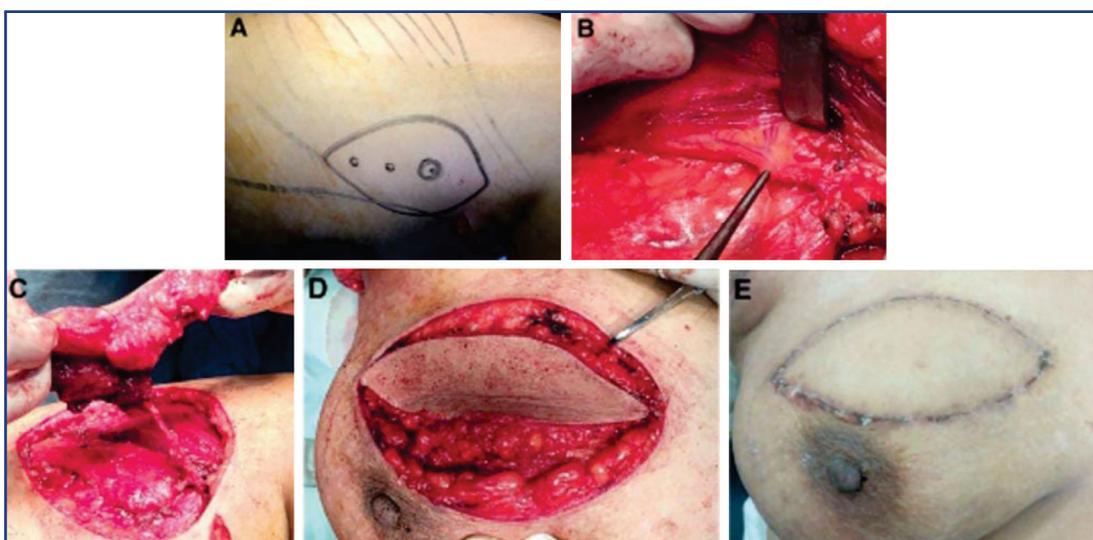


Рисунок 2 – Процесс реконструирования с применением лоскута TDAP: А – маркировка лоскута, В – идентификация торакодорзальной артерии, С – полная мобилизация на сосудистой ножке, D – вставка лоскута, Е – конечный результат [21]

## 2. Методы реконструкции с использованием эндопротезирования

### 2.1. Эндопротезирование с использованием имплантов

Впервые одномоментная реконструкция молочной железы с установкой силиконовых имплантатов под оставшийся кожный чехол после мастэктомии была описана в 1971 г. хирургами R.K. Snyderman и R.H. Guthrie [22]. T. Cronin и F. Gerow представили силиконовый имплантат для молочной железы в 1963 году, а C. Radovan

представил тканевой экспандер для реконструкции молочной железы в 1982 году. В 1984 г. H. Becker описал двухкамерный тканевой экспандер, который имел силиконовый гелевый наружный просвет с надувным физиологическим просветом, что позволяло достичь одномоментной реконструкции молочной железы [3].

Использование силиконовых протезов значительно упрощает технический аспект РВО на молочной железе благодаря отсутствию дополнительного донорского участка. Такие операции менее травматичны, поэто-

му чаще всего применяются в онкомаммологической практике [23].

Одной из основных целей реконструкции молочной железы на основе имплантатов является улучшение качества жизни пациенток. Хорошо разработанные тестовые инструменты, такие как Breast-Q, разработанный A. Pusic и соавт. в Memorial Sloan-Kettering Cancer University of British Columbia в 2009 г., позволили напрямую сравнивать различные виды реконструкции молочной железы [24].

Отчёт о первой документально подтвержденной реконструкции молочной железы с использованием имплантатов был опубликован В. Freeman в 1962 году. Поскольку пластические хирурги были разочарованы высоким уровнем осложнений, предпринимались попытки усовершенствовать технику. Был осуществлен переход от подкожной к субмышечной плоскости, из-за чего главным направлением стало полное покрытие мышц. Сегодня у реконструктивных хирургов есть целый арсенал средств, позволяющих вернуться к подкожной реконструкции молочной железы, включая тканевые расширители нового поколения, грудные имплантаты, бесклеточные дермальные матрицы, интраоперационный перфузионный анализ и трансплантацию жира. Первичный результат – успешная реконструкция молочной железы с использованием имплантатов в подкожной плоскости. Вторичные результаты включали гематому, инфекцию, серозный отек, девиацию швов, некроз кожи, выдавливания имплантата, удаление устройства и спасение лоскута. Регистрировались демонстрационные данные пациентов, включая возраст индекса массы тела и сопутствующие заболевания (сахарный диабет, артериальная гипертензия) [25].

Г. Tanos и др. утверждают, что кожесберегающая мастэктомия с последующей немедленной реконструкцией обеспечивает наилучшие эстетические результаты. Двухэтапная реконструкция с использованием экспандеров и имплантатов рекомендуется женщинам с неподходящим количеством кожи для немедленного закрытия после установки имплантатов или после обширной резекции кожи. Второй этап реконструкции молочной железы обычно проводится через 6 месяцев после окончания процедуры расширения тканей. Во время этой операции экспандер удаляется и заменяется постоянным анатомическим имплантатом, также выполняется частичная или полная капсулэктомия, чтобы постоянный протез идеально помещался в сумке, без какой-либо возможности ротации или смещения. Обычно доступ к карману имплантата находится в субмаммарной складке, поэтому этот метод позволяет хирургу воссоздать складку [26].

Реконструкция с применением имплантов обычно требует нескольких процедур с уточнениями и изменениями для завершения и для поддержания эстетики с течением времени. Высокий уровень ревизионной хирургии становится особенно заметным в выборе лечения РМЖ, где односторонняя реконструкция молочной железы часто требует противоположных процедур для симметрии [27].

По данным одноцентрового рандомизированного исследования с 2012 по 2015 гг., ранняя активизация пациенток после операции и выполнение физических упражнений с первого дня послеоперационного перио-

да позволило избежать контрактуры у всех больных. Ни у одной больной РМЖ независимо от вида адьювантной терапии не пришлось удалять имплантат после проведения второго этапа реконструкции молочной железы (замены экспандера на постоянный имплантат) [28].

Восстановление молочной железы с использованием тканевого экспандера может рассматриваться как один из приемлемых вариантов для пациенток, которым планируется проведение лучевой терапии [29].

Имплантаты из силиконового геля являются безопасными и приемлемыми компонентами реконструктивного арсенала. Достижения в области структурирования геля уменьшили кровотечение из-за силикона, и у когезивных гелевых имплантатов ожидается меньше проблем, связанных с разрывом капсулы [30].

Кроме того, сообщалось, что показатели удовлетворенности пациентов реконструкцией в условиях лучевой терапии при реконструкциях с применением собственных тканей значительно выше, чем при имплант-базированной реконструкции. Однако при тщательном отборе пациентов другие авторы сообщали об относительно более низкой частоте неудач при подобной реконструкции [31].

Анализ итогов одноцентрового рандомизированного исследования 2012-2015 гг. показал, что проведение реконструктивно-пластического оперативного вмешательства с подкожной мастэктомии и сохранением САК в качестве хирургического этапа не оказывает существенного влияния на отдаленные результаты операции при комбинированном и комплексном лечении больных РМЖ. Показатели как общей, так и безрецидивной выживаемости зависели лишь от общепризнанных для данного заболевания прогностических факторов [32].

В целом все описанные методики реконструкции молочной железы имели сопоставимые результаты и достаточно высокий уровень эстетической удовлетворенности пациенток [18].

### *3. Реконструкция сосково-ареолярного комплекса*

Удаление или сохранение САК является актуальным вопросом онкологии [33]. Онкопластические техники позволяют достигнуть хороших косметических результатов даже при большом объеме резекции тканей молочной железы. Проблема возникает при реконструкции САК, так как достаточно сложно достичь естественного вида САК. Следовательно, сохранение САК позволит достичь лучшего эстетического результата. Если прежде долгое время обсуждалась онкологическая безопасность сохранения САК, то сейчас достаточно данных за сохранение САК при патоморфологической невовлеченности [34]. Сохранение САК приводит к оптимальной психологической удовлетворенности и дает ощущение менее калечащего проведенного лечения [35].

Реконструкцию САК следует отложить до завершения химиотерапии и лучевой терапии. Некоторые хирурги не советуют проводить реконструкцию САК облученной молочной железы и рекомендуют татуаж САК для улучшения косметического эффекта. Слишком раннее выполнение реконструкции САК может привести к неправильному позиционированию САК, что испортит превосходный результат [36].

**Обсуждение:** Реабилитация больных с РМЖ в последнее время набирает обороты как комплексное ме-

роприятие, рассчитанное на продолжительный период, для комфортного возвращения женщины в физическую и психологическую форму, адаптации к новым условиям жизни после диагноза и проведенного лечения. С 1970 годов хирурги по всему миру работают над задачей соблюдения чистых краев резекции, сохраняя при этом эстетическую симметричность. Учитывая, что в РК финансирование онкологической помощи осуществляется за счет средств ОСМС, финансовая оправданность тоже играет большую роль. Так как реконструктивные операции выполняются одномоментно или отложено, причём в случае запланированной лучевой терапии стоит отдать предпочтение отсроченной реконструкции. Авторы отмечают влияние лучевой терапии на скорость заживления и сохранение формы прооперированной железы. Решение о выборе реконструктивно-восстановительных методик I и II уровня принимается исходя из локализации опухоли, стадии, формы и птоза молочной железы. Лимитирующими факторами могут быть объём мышц, подкожно-жировой клетчатки и кожи резецируемой и контралатеральной молочных желез.

В методиках реконструкции обеих уровней редуционная симметризация контралатеральной молочной железы выполняется по решению мультидисциплинарной группы и больной с учётом индивидуальных особенностей пациентки, таких как возраст, сопутствующие заболевания и другие риски.

РВО с применением собственных тканей выдает больше положительных отзывов со стороны пациенток ввиду биосимметрии во время возрастного птоза и изменения веса в позднем послеоперационном периоде. Двусторонняя реконструкция позволяет достичь почти идеальной соразмерности молочной железы. Недостатками метода можно назвать формирование дефекта на донорском участке, более длительное время реабилитации и объёмы потери крови. Такие осложнения, как ишемия, некроз лоскута и жировой некроз, влияют на оптимальный результат.

Реконструкция с применением имплантов сразу после удаления опухолевого узла с сохранением кожи и САК дает немедленный эстетический результат. Но в случае обширной резекции кожи разделение на два этапа является оптимальным решением: временный экспандер помещается в ложе на 6 месяцев и заменяется на постоянный анатомический имплант по истечении времени. Недостатками данного метода являются развитие капсулярной контрактуры, миграция протеза и возможное развитие инфекции.

### Выводы:

1. У пациенток с меньшим объёмом молочной железы и низким риском развития грыжи реконструкцию целесообразно производить с использованием TRAM-лоскута для сохранения функциональности мышц брюшного пресса.

2. У пациенток с высоким риском развития грыжи, например, с ожирением и у женщин пожилого возраста, рекомендуется реконструкция с использованием DIEP лоскута.

3. Использование TDL является решением при возможном риске развития послеоперационной лимфоэмии или проведении лучевой терапии, так как низкий

риск развития некроза в связи с сохранением достаточного кровоснабжения.

4. Учитывая простоту выполнения в сравнении с методиками с применением собственных тканей, реконструкция с применением имплантов набирает большую популярность, но проведение адьювантной лучевой терапии повышает риск потери импланта и требует координацию срока выполнения.

**Заключение:** РВО являются передовым методом хирургической реабилитации. Основной задачей данного метода является обеспечение высокого уровня психосексуального благополучия и удовлетворенности качеством жизни у пациенток с сохранением онкологической безопасности. Несмотря на это, онкологическая безопасность требует постоянного совершенствования и более глубокого изучения каждой из методик. Анализ ранних и отдаленных результатов РВО позволяет выбрать оптимальный метод для каждой пациентки, исходя из потребностей в эстетически благополучной и надежной хирургической реабилитации.

### Список использованных источников:

- Lohmander F., Lagergren J., Johansson H., Roy PG., Brandberg Y., Frisell J. Effect of Immediate Implant-Based Breast Reconstruction After Mastectomy With and Without Acellular Dermal Matrix Among Women With Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4(10). – Art. no. e2127806. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.27806>
- Ter Stege J.A., Oldenburg H.S.A., Woerdeman L.A.E., Witkamp A.J., Kieffer J.M., van Huijzen M.A., van Duijnhoven F.H., Hahn D.E.E., Gerritsma M.A., Kuenen M.A., Kimmings N.A.N., Ruhé Q.P.Q., Krabbe-Timmerman I.S., Riet M.V., Corten E.M.L., Sherman K.A., Bleiker E.M.A. Decisional conflict in breast cancer patients considering immediate breast reconstruction // *Breast*. – 2021. – Vol. 55. – P. 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.12.001>
- Ожорбаев М.Т., Будлянский А.В., Елишев В.Г. Варианты пластики молочной железы при органосохраняющей хирургии рака молочной железы // *Уральский медицинский журнал*. – 2020. – №02(185). – С. 9-10 [Ozhorbayev M.T., Budlyanskiy A.V., Elishchev V.G. Varianty plastiki molochnoy zhelezy pri organosokhranyayushchey khirurgii raka molochnoy zhelezy // *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. – 2020. – №02(185). – S. 9-10 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.02.03>
- Nanda A., Hu J., Hodgkinson S., Ali S., Rainsbury R., Roy PG. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2021. – Vol. 10. – P. 10. <https://doi.org/10.1002/14651858>
- Mota B.S., Bevilacqua J.L.B., Barrett J., Ricci M.D., Munhoz A.M., Filassi J.R., Baracat E.C., Riera R. Skin-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2023. – Vol. 3(3). – Art. no. CD010993. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010993.pub2>
- Зикиржаходжаев А.Д., Рассказова Е.А. TRAM-лоскут в реконструктивных операциях у больных раком молочной железы // *Онкохоли Жен. Репрод. Сист.* – 2015. – №11(2). – С. 25-30 [Zikirjahodzhaev A.D., Rasskazova E.A. TRAM-loskut v rekonstruktivnykh operatsiyah u bol'nyh rakom molochnoy zhelezy // *Opuholi Zhen. Reprod. Sist.* – 2015. – №11(2). – S. 25-30 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2015-11-2-25-30>
- Босиева А.Р., Ермошченкова М.В., Зикиржаходжаев А.Д., Волченко Н.Н. Систематический обзор и мета-анализ результатов органосохраняющих операций после неoadьювантной терапии у больных раком молочной железы // *Сиб. Онкол. Журн.* – 2021. – Т. 20(2), №10. – С. 118-126 [Bosieva A.R., Ermoshhenkova M.V., Zikirjahodzhaev A.D., Volchenko N.N. Sistematischeskiy obzor i meta-analiz rezul'tatov organosokhranjajushhih operatsij posle neoad'juvantnoj terapii u bol'nyh rakom molochnoy zhelezy // *Sib. Onkol. Zhurn.* – 2021. – T. 20(2), №10. – S. 118-126 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-2-118-126>
- Pien I., Caccavale S., Cheung M.C., Butala P., Hughes D.B., Ligh C., Hollenbeck, S.T. Evolving Trends in Autologous Breast Reconstruction // *Ann. Plast. Surg.* – 2016. – Vol. 76(5). – P. 489-493. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000000339>
- Couturaud B. La reconstruction mammaire par TRAM // *Ann. Chir. Plast. Esthét.* – 2018. – Vol. 63(5-6). – P. 447-456. <https://doi.org/10.1016/j.anplas.2018.06.003>
- Mortada Hatan, AlNojaidi Taif Fawaz, AlRabah Razan, Almohammadi Yousif, AlKhashan Raghad, Aljaaly Hattan. Morbidity of the Donor Site and Complication Rates of Breast Reconstruction with Autologous Abdominal Flaps: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Breast J.* – 2022. – Vol. 7857158. – P. 11. <https://doi.org/10.1155/2022/7857158>
- Jeong W., Lee S., Kim J. Meta-analysis of flap perfusion and donor site complications for breast reconstruction using pedicled versus free TRAM

and DIEP flaps // *Breast*. – 2018 – Vol. 38. – P. 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.12.003>

12. Vania R, Pranata R, Berfan A, Budiman B. Can pedicled TRAM flap be a satisfying alternative to free TRAM in developing countries? – a systematic review and meta-analysis // *Acta Chir. Belg.* – 2020. – Vol. 120(6). – P. 375-382. <https://doi.org/10.1080/00015458.2019.1637601>

13. Leyngold, Mark M. MD. Is Unipedicled Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous Flap Obsolete Owing to Superiority of DIEP Flap? // *Ann. Plast. Surg.* – 2018. – Vol. 80(6S). – P. S418-S420. <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001319>

14. Дуадзе И.С., Зикиряходжаев А.Д., Сухотко А.С., Старкова М.В., Усов Ф.Н., Багдасарова Д.В., Джабраилова Д.Ш., Хакимова Ш.Г. Реконструкция молочной железы с использованием лоскута на перфоранте глубокой нижней эпигастральной артерии (DIEP-флап). История развития // *Исследования и практика в медицине*. – 2021. – №8(3). – С. 108-117 [Duadze I.S., Zikiryahodzhaev A.D., Suxot'ko A.S., Starkova M.V., Usov F.N., Bagdasarova D.V., Dzhabrailova D.Sh., Hakimova Sh.G. Rekonstrukciya molochnoj zhelezy s ispol'zovaniem loskuta na perforante glubokoj nizhnej e'pigastral'noj arterii (DIEP-flap). Istoriya razvitiya // *Issledovaniya i praktika v medicine*. – 2021. – №8(3). – С. 108-117 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-3-10>

15. Seidenstuecker K, van Waes C, Munder B.I., Claes K.E., Witzel C, Roche N, Stillaert F, Mahajan A.L., Andree C., Blondeel P.N. DIEAP flap for safe definitive autologous breast reconstruction // *Breast*. – 2016. – Vol. 26. – P. 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.12.005>. Epub

16. Теличко С.В., Коваленко Н.В., Жаворонкова В.В., Иванов А.И., Сухов В.А., Сперанский Д.Л., Девятченко Т.Ф., Чухнин А.Г. Современные методы реконструкции молочной железы. Собственный опыт // *Вестник Волгоград. Гос. Мед. Унив.-та*. – 2020. – Т. 17, №3. – С. 179-184. [Telichko S.V., Kovalenko N.V., Zhavoronkova V.V., Ivanov A.I., Suxov V.A., Speranskij D.L., Devyatchenko T.F., Chuxnin A.G. sovremennye metody rekonstrukcii molochnoj zhelezy. Sobstvennyy opyt // *Vestnik Volgograd. Gos. Med. Univ.-ta*. – 2020. – Т. 17, №3. – С. 179-184. (in Russ.)]. [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-3\(75\)-179-184](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2020-3(75)-179-184)

17. Cook J, Waughtel J, Brooks C., Hardin D., Hwee Y. K., Barnavon Y. The Muscle-Sparing Latissimus Dorsi Flap for Breast Reconstruction // *Ann. Plast. Surg.* – 2017. – Vol. 78. – P. S263-S268. <https://doi.org/10.1097/sap.0000000000001036>

18. Птух Е.Я., Приходько К.А. Первичная реконструкция молочной железы с сохранением сосково-ареолярного комплекса // *Тихоокеанский Мед. Журн.* – 2016. – №1. – С. 86-88. [Ptux E.Ya., Pridor'ko K.A. Pervichnaya rekonstrukciya molochnoj zhelezy s soxraneniem soskovo-areolyarnogo kompleksa // *Tixookeanskij Med. Zhurn.* – 2016. – №1. – С. 86-88. (in Russ.)]. [https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/25?locale=ru\\_RU](https://www.tmj-vgm.ru/jour/article/view/25?locale=ru_RU)

19. Tokui R., Ishitobi M., Kurita T., Hatano T., Maekawa M., Kusama H., Nakayama T.A. Comparison of the Oncological Outcomes After Breast-Conserving Surgery With or Without Latissimus Dorsi Myocutaneous Flap Reconstruction for Breast Cancer // *Clin. Breast Cancer*. – 2021. – Vol. 22(2). – P. e184-e190. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.06.005>

20. Sood R., Easow J.M., Konopka G., Panthaki Z.J. Latissimus Dorsi Flap in Breast Reconstruction: Recent Innovations in the Workhorse Flap // *Cancer Control*. – 2018. – Vol. 25(1). – Art. no. 1073274817744638. <https://doi.org/10.1177/1073274817744638>

21. Abdelrahman E.M., Nawar A.M., Balbaa M.A., Shoulah A.A., Shora A.A., Kharoub M.S. Oncoplastic volume replacement for breast cancer: latissimus dorsi flap versus thoracodorsal artery perforator flap // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. – 2019. – Vol. 7(10). – Art. No. e2476. <https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000002476>

22. Власова М.Ю., Зикиряходжаев А.Д., Решетов И.В. Осложнения после одномоментной препекторальной реконструкции имплантатами с полуретановым покрытием при раке молочной железы // *Онкохирургия Жен. Репрод. Сист.* – 2020. – Т. 16(4), №10. – С. 12-20 [Vlasova M.Yu., Zikiryahodzhaev A.D., Reshetov I.V. Oslozhneniya posle odnomomentnoj prepektoral'noj rekonstrukcii implantatami s poliuretanovym pokrytiem pri rake molochnoj zhelezy // *Opxoholi Zhen. Reprod. Sist.* – 2020. – Т. 16(4), №10. – С. 12-20 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-4-12-20>

23. Хожаев А.А., Танжарыков Е.С. Реконструктивно-восстановительные операции при раке молочной железы // *Вестник КазНМУ*. – 2016. – №1. – С. 229-231 [Xozhaev A.A., Tanzharykov E.S.

Rekonstruktivno-vosstanovitel'nye operacii pri rake molochnoj zhelezy // *Vestnik KazNМУ*. – 2016. – №1. – С. 229-231 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rekonstruktivno-vosstanovitelnye-operatsii-pri-rake-molochnoj-zhelezy>

24. Ostapenko E, Nixdorf L, Devyatko Y, Exner R, Wimmer K, Fitzal F. Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction: A Systemic Review and Meta-analysis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2023. – Vol. 30. – P. 126-136. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-12567-0>

25. Woo A., Harless C., Jacobson S.R. Revisiting an Old Place: Single-Surgeon Experience on Post-Mastectomy Subcutaneous Implant-Based Breast Reconstruction // *Breast J.* – 2017. – Vol. 23(5). – P. 545-553. <https://doi.org/10.1111/tbj.12790>

26. Grieco M.P., Simonacci F., Bertozzi N., Grignaffini E., Raposio E. Breast reconstruction with breast implants // *Acta Biomed.* – 2019. – Vol. 89(4). – P. 457-462. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i4.5748>

27. Lohmänder F., Lagergren J., Johansson H., Roy P.G., Brandberg Y., Frisell J. Effect of Immediate Implant-Based Breast Reconstruction After Mastectomy With and Without Acellular Dermal Matrix Among Women With Breast Cancer // *JAMA Network Open* 4. – 2021. – Vol. 4. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.27806>

28. Винник Ю.А., Фомина С.А., Гринева А.Ю. Непосредственные результаты реконструкции молочной железы с использованием эндопротезов у больных раком молочной железы // *Scientific Journal «ScienceRise»* – 2016. – №4/3(21). – С. 23-27 [Vinnik Yu.A., Fomina S.A., Grineva A.Yu. Neposredstvennye rezul'taty rekonstrukcii molochnoj zhelezy s ispol'zovaniem e'ndoprotezov u bol'nyx rakom molochnoj zhelezy // *Scientific Journal «ScienceRise»* – 2016. – №4/3(21). – С. 23-27 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.67471>

29. Шивиллов Е.В., Кветенадзе Г.Е., Арсланов Х.С., Цеплина О.Е. Оценка риска потери имплантата при двухэтапной реконструкции молочной железы // *Онкохирургия Жен. Репрод. Сист.* – 2020. – Т. 16, №3. – С. 12-17 [Shivillov E.V., Kvetenadze G.E., Arslanov X.S., Cepolina O.E. Ocenka riska poteri implantata pri dvuxetapnoj rekonstrukcii molochnoj zhelezy // *Opxoholi Zhen. Reprod. Sist.* – 2020. – Т. 16, №3. – С. 12-17 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2020-16-3-12-17>

30. Senkus E, Kyriakides S., Ohno S., Penault-Llorca F., Poortmans P., Rutgers E., Zackrisson S., Cardoso F. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26(5). – P. v8-v30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv298>

31. Tanos G., Prouskaia E., Chow W., Angelaki A., Cirwan C., Hamed H., Farhadi J. Locally Advanced Breast Cancer: Autologous Versus Implant-based Reconstruction // *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open*. – 2016. – Vol. 4(2). – Art. no. 0000000000000598. <https://doi.org/10.1097/GOX.0000000000000598>

32. Винник Ю.А., Фомина С.А., Гринева А.Ю. Результаты использования эндопротезирования в реконструктивно-пластической хирургии рака молочной железы // *ScienceRise: Med. Sci.* – 2016. – №5(1). – С. 51-54 [Vinnik Yu. A., Fomina S. A., Grineva A. Yu. Rezul'taty ispol'zovaniya e'ndoprotezirovaniya v rekonstruktivno-plasticheskoj xirurgii raka molochnoj zhelezy // *ScienceRise: Med. Sci.* – 2016. – №5(1). – С. 51-54 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2016.70187>

33. Зикиряходжаев А.Д., Рассказова Е.А., Тукмаков А.Ю., Широких И.М. Рецидивы после радикальных подкожных/кожесохраняющих мастэктомий с одномоментной реконструкцией при раке молочной железы // *Иссл. и практика в медицине*. – 2019. – №6(1). – С. 33-40 [Zikiryahodzhaev A.D., Rasskazova E.A., Tukmakov A.Yu., Shirokikh I.M. Relapses after radical subcutaneous/skin-preserving mastectomies with simultaneous reconstruction in breast cancer // *Research and practice in medicine*. – 2019. – №6(1). – С. 33-40 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-1-3>

34. Augustine P., Ramesh S.A., Nair R.K., Sukumaran R., Jose R., Cherian K., Muralae M., Ahamad I. Nipple Areola Complex Involvement in Invasive Carcinoma Breast // *Indian J. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 9(3). – P. 343-348. <https://doi.org/10.1007/s13193-018-0729-7>

35. Mota B.S., Riera R., Ricci M.D., Barrett J., De Castria T.B., Atallah Á.N., Bevilacqua J.L.B. Nipple- and areola-sparing mastectomy for the treatment of breast cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 11(11). – Art. no. CD008932. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008932.pub3>

36. Braza M.E., Sisti A. Nipple-Areolar Complex Reconstruction // *In: StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2023. – Upd. 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558981/>*

## АНДАТПА

### РЕКОНСТРУКТИВТІ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУШІ ОТАЛАР СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ЕМІНДЕ ХИРУРГИЯЛЫҚ ОҢАЛТУДЫҢ НҮСҚАСЫ РЕТІНДЕ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Д.С. Кадыр<sup>1</sup>, Н.А. Кабилдина<sup>1</sup>, Е.В. Крук<sup>1</sup>, Ж.К. Кабилдин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі.** Бүгінгі таңда сүт безі қатерлі ісігі (СБКІ) әйелдер арасында онкологиялық аурулардың құрылымында жетекші орын алады. ДДҮ мәліметтері бойынша, 2022 жылы бүкіл әлем бойынша 2,296,840 миллионнан астам бастапқы анықтау жағдайлары тіркелді, сәйкесінше бастапқы анықталған қатерлі ісіктің жалпы санының 11,7%-ы және аурудан 685 000-нан астам әйел қайтыс

болды (жалпы өлімнің 6,9%). Хирургиялық әдіс жетекші болып қала береді және салыстырмалы түрде жас және жұмыс істейтін науқастарда ерте анықталудың артуына байланысты жылдан жылға жақсарайды. Реконструктивті хирургия оңалту бағдарламасының құрамдас бөлігі ретінде танымал бола бастады.

**Зерттеудің мақсаты** – СБКІ науқастардың хирургиялық оңалтуы кезінде реконструктивті-қалпына келтіру операцияларының (РҚКО) тиімділігін бағалау.

**Әдістері:** ғылыми жарияланымдарды іздеу 2014 жылдан бастап соңғы 10 жылда жарияланған Scopus, PubMed, e-Library дерекқорларында жүргізілді. Іздеу нәтижелері бойынша 2700-ден астам мақала табылды, оның ішінде қосу және алып тастау критерийлері бойынша 36 дереккөз таңдалды.

**Нәтижелері:** ісіктің орналасуына және патоморфологиялық сипаттамаларына байланысты СБКІ бар науқастарды хирургиялық оңалту кезінде РҚКО қолдану тиімділігі анықталды. Пациенттердің эстетикалық нәтижеге қанағаттануы Breast-Q сауалнамасының көмегімен бағаланды. рандомизацияланған, бір орталықты және көп орталықты зерттеулердің, мета-талдаулардың нәтижелері бойынша СБКІ емдеуде бір мезгілде де, кейінге қалдырылған РҚКО-ны қолдану үрдісінің тұрақты өсуі байқалды.

**Қорытынды:** РҚКО хирургиялық оңалтудың ең жақсы әдісі болып табылады. Бұл әдістің негізгі міндеті-онкологиялық қауіпсіздікті сақтай отырып, пациенттерде психосексуалдық әл-ауқаттың жоғары деңгейін және өмір сапасына қанағаттануды қамтамасыз ету. Осыған қарамастан, онкологиялық қауіпсіздік үнемі жетілдіруді және әдістердің әрқайсысын тереңірек зерттеуді қажет етеді. РҚКО-ның ерте және алыс нәтижелерін талдау эстетикалық тұрғыдан қауіпсіз және сенімді хирургиялық оңалту қажеттіліктеріне негізделген әрбір пациент үшін оңтайлы әдісті таңдауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** сүт безі қатерлі ісігі (СБКІ), реконструктивті-қалпына келтіру операциялары (РҚКО), хирургиялық оңалту.

## ABSTRACT

# RECONSTRUCTIVE SURGERIES AS AN OPTION FOR SURGICAL REHABILITATION IN BREAST CANCER TREATMENT: A LITERATURE REVIEW

**D.S. Kadyr<sup>1</sup>, N.A. Kabildina<sup>1</sup>, E.V. Kruk<sup>1</sup>, Zh.K. Kabildin<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>«Karaganda Medical University» Non-profit JSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Today, breast cancer (BC) occupies a leading position in the structure of cancer incidence among the female population. According to WHO, in 2022, over 2,296,840 million cases of primary detection worldwide were registered, amounting to 11.7% of all new cancer cases, and more than 685,000 women died from this disease (6.9% of the total mortality). The surgical method remains the leading one and is being improved yearly due to the increasing early detection in relatively young and non-disabled patients. Reconstructive surgery is gaining more and more popularity as a component of a rehabilitation program.

**The study aimed to** evaluate the feasibility of modern reconstructive surgeries (RS) on the mammary gland during surgical rehabilitation.

**Methods:** The search for scientific publications was carried out in the databases Scopus, PubMed, and e-Library published over the past 10 years, starting in 2014. According to the search results, more than 2,700 articles were found, of which 36 sources were selected according to the inclusion and exclusion criteria.

**Results:** The effectiveness of the use of RS in the surgical rehabilitation of patients with breast cancer has been established, depending on the localization and pathomorphological characteristics of the tumor. Patients' satisfaction with the aesthetic result was assessed using the Breast-Q questionnaire. According to the results of randomized, single-center, and multicenter studies meta-analyses, there is a steady increase in the trend of applying simultaneous and delayed RS in treating BC.

**Conclusion:** RS is an advanced method of surgical rehabilitation. The main objective of this method is to ensure a high level of psychosexual well-being and satisfaction with the quality of life in patients while maintaining oncological safety. Despite this, oncological safety requires constant improvement and deeper study of each technique. Analyzing RS's early and long-term results will allow you to choose the optimal method for each patient based on the need for aesthetically safe and reliable surgical rehabilitation.

**Keywords:** breast cancer (BC), reconstructive surgeries (RS), surgical rehabilitation.

**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 – Қадыр Д.С., Кабилдина Н.А.; научный дизайн – Кабилдина Н.А., Крук Е.В.; исполнение заявленного научного исследования – Қадыр Д.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Кабилдин Ж.К.; создание научной статьи – Қадыр Д.С., Кабилдина Н.А.

**Сведения об авторах:**

**Қадыр Д.С.** – докторант 2 года обучения по специальности «Медицина», НАО «Карагандинский медицинский университет»; врач-онколог, маммолог ТОО «Olymp Medical Group», Караганды, Республика Казахстан, тел. +77071287244, e-mail: danakadyr1031@gmail.com, ORCID ID: 0009-0002-37488196;

**Кабилдина Н.А.** – к.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Онкологии и лучевая диагностики», НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганды, Республика Казахстан, тел. +77015338259, e-mail: nailyakabildina@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5616-1829;

**Крук Е.В.** – к.м.н., ассоц. проф. кафедры «Онкологии и лучевая диагностики», НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганды, Республика Казахстан, тел. +77059656551, e-mail: kostrova@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0003-0995-1235;

**Кабилдин Ж.К.** – студент 5 года обучения по специальности «Общая Медицина» НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганды, Республика Казахстан, тел. +77780140707, e-mail: zhan.kabildin@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-3814-733X.

**Адрес для корреспонденции:** Қадыр Д.С., Крылова 4а, кв. 46, Караганды, Республика Казахстан.

# ЗНАЧЕНИЕ КРАЯ РЕЗЕКЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.М. КУЛАНБАЕВ<sup>1</sup>, А.К. ДЖАКИПБАЕВА<sup>2,3</sup>, Ж.К. МАЮКОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ТОО «Клиника МИПО», Алматы, Республика Казахстан

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

<sup>3</sup>НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Оптимальные хирургические подходы в лечении рака молочной железы (РМЖ) имеют важное значение для современной онкологии, стремясь уменьшить риск рецидивов и улучшить выживаемость. Настоящий обзор литературы анализирует значимость края резекции в хирургическом лечении РМЖ. Он включает обширный анализ научных публикаций, систематизируя знания о клинической значимости края резекции, его влиянии на риск рецидивов и выживаемость, а также роль в органосохраняющих операциях.

**Цель исследования** – оценить значение края резекции при хирургическом лечении рака молочной железы.

**Методы:** Методика исследования включала систематический поиск в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus и Cochrane Library по ключевым словам «рак молочной железы», «край резекции», «органосохраняющая операция», «breast cancer», «resection margin», «margin width», «breast cancer recurrence», «breast-conserving surgery» и «mastectomy».

**Результаты:** Определение края резекции играет ключевую роль в успешном хирургическом лечении РМЖ. Исследования показывают, что молекулярный подтип опухоли не определяет статус хирургических краев у пациентов, проходящих терапию с сохранением молочной железы. Адекватная ширина края резекции, определенная с учетом клинических рекомендаций и особенностей пациента, повышает вероятность удаления всех опухолевых клеток, что снижает риск рецидива и увеличивает шансы на долгосрочную ремиссию.

**Заключение:** Значение края резекции играет ключевую роль в хирургическом лечении РМЖ и существенно влияет на исход лечения. При хирургическом вмешательстве важно добиться отрицательных краев резекции, что означает отсутствие опухолевых клеток на границе удаленной ткани. Это является важным фактором для снижения риска рецидива заболевания и улучшения выживаемости пациентов. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что положительные края резекции ассоциируются с повышенным риском местного рецидива, что требует дополнительных терапевтических вмешательств, таких как повторная операция или лучевая терапия. Таким образом, край резекции является фактором, определяющим успех хирургического лечения РМЖ. Достижение отрицательных краев резекции должно быть основной целью хирургов, что требует применения современных технологий и мультидисциплинарного подхода. Улучшение методов оценки и контроль краев резекции будут способствовать повышению эффективности лечения и улучшению прогноза для пациентов.

**Ключевые слова:** онкология, хирургия, органосохраняющая операция, рецидив, мастэктомия.

**Введение:** Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одним из наиболее актуальных и распространенных онкологических заболеваний среди женской части населения по всему миру. Несмотря на значительные успехи в области диагностики и лечения, РМЖ по-прежнему характеризуется высокой частотой рецидивов и метастазирования, что делает поиск оптимальных методик лечения крайне актуальным.

РМЖ является наиболее распространенной причиной смерти среди женщин и пятой по значимости причиной смерти от рака в мире. В 2020 году зарегистрировано 2,3 миллиона новых случаев (11,7% всех новых случаев рака) и 684 996 смертей от данного заболевания. Наибольшая доля приходится на страны Азии – 1 026 684 (45,4%) новых случаев и 345 559 (50,4%) смертей во всем мире [1].

Анализ заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований составляет основу региональных и национальных противораковых программ и имеет первостепенное значение для обоснования методов профилактики заболеваний, мер ранней диагностики и разработки программ скрининга. Показа-

тели заболеваемости и смертности от РМЖ различаются в странах с высоким и низким риском, и некоторые из этих различий связаны с состоянием отчетности и скрининга. Эпидемиологические исследования РМЖ позволяют определить цели и задачи программ профилактики заболевания, включая планирование скрининговых и диагностических мероприятий, направленных на раннее выявление заболевания, а также разработать показатели эффективности программ и оценить результаты их реализации [2].

Одним из ключевых аспектов успешного лечения РМЖ является хирургическое вмешательство, целью которого является максимальное удаление опухоли с сохранением здоровых тканей [3]. В контексте хирургического лечения особое значение приобретает понятие края резекции – дистанции от края удаленной опухоли до краёв здоровых тканей. Вопрос определения оптимальной ширины края резекции остаётся предметом многочисленных исследований и дискуссий в медицинском сообществе. Слишком узкий край может привести к оставлению опухолевых клеток в организме и, как следствие, к рецидивам заболевания, в

то время как слишком широкий край может негативно сказаться на качестве жизни пациентов, увеличивая степень инвазивности операции и затрагивая больше здоровых тканей. В 2018 году А. Нурманова и др. также отметили, что рецидивы РМЖ ассоциированы со значительным снижением выживаемости пациентов [4].

Проблематика определения идеальных параметров края резекции становится ещё более сложной в свете развития новых подходов к лечению РМЖ, включая органосохраняющие операции и применение новейших методов лучевой и химиотерапии. Взаимосвязь между шириной края резекции и риском рецидивов, необходимость индивидуального подхода в выборе стратегии лечения, а также поиск оптимального баланса между эффективностью удаления опухоли и сохранением качества жизни пациентов являются ключевыми аспектами современных исследований в этой области. В 2022 году Л.Ж. Султонова и др. подробно описали рецидивы РМЖ на ранних стадиях заболевания. Результаты исследования указывают на то, что даже при обнаружении РМЖ на первой стадии вероятность повторного возникновения заболевания составляет не менее 5%. Это подчеркивает важность тщательного наблюдения и последующего лечения даже при раннем выявлении рака, чтобы минимизировать риск его повторного развития [5].

Настоящий литературный обзор направлен на анализ существующих научных данных о значении края резекции в контексте лечения РМЖ. Особое внимание уделяется обзору клинических исследований, оценке рекомендаций ведущих онкологических ассоциаций и анализу статистических данных о влиянии ширины края резекции на прогноз и исходы лечения. В работе будут синтезированы доступные научные знания в данной области, выявить пробелы в существующих исследованиях и определить направления для будущих научных работ, способствующих повышению эффективности лечения РМЖ с оптимальным сохранением качества жизни пациентов.

**Цель исследования** – оценить значение края резекции при хирургическом лечении рака молочной железы.

**Материалы и методы:** В ходе подготовки данного литературного обзора была реализована комплексная стратегия поиска и анализа научной литературы, нацеленная на выявление и систематизацию данных о влиянии ширины края резекции на исходы лечения РМЖ. Первоначально был проведен тщательный отбор ключевых слов и их комбинаций, включая термины, такие как «рак молочной железы», «край резекции», «органосохраняющая операция», «breast cancer», «resection margin», «margin width», «breast cancer recurrence», «breast-conserving surgery», «mastectomy», «local disease control», «oncological outcomes», «quality of life», а также более специфичные термины, относящиеся к исходам лечения и методам хирургического вмешательства. Этот процесс включал использование булевых операторов для формирования сложных запросов, способствующих уточнению и оптимизации поиска в базах данных.

Выбор баз данных для поиска сосредоточился на медицинских и биологических ресурсах с высокой репутацией, включая PubMed, Web of Science, Scopus и Cochrane Library. Эти базы данных были выбраны из-за их широкого охвата и актуальности представлен-

ной информации, а также доступности инструментов для детализированного поиска. После формирования поисковых запросов процесс поиска был адаптирован к специфике каждой базы данных, используя их уникальные функции фильтрации и поиска, по ключевым словам, в заголовках, аннотациях и полных текстах статей. Помимо международных баз данных, был проведен дополнительный поиск в национальных научных репозиториях и базах данных, что позволило включить в обзор ценные отечественные исследования, способствующие более полному и многоаспектному пониманию темы. Такой подход гарантировал комплексное освещение вопроса, учитывая как мировую, так и национальный опыт в области лечения РМЖ.

Дополнительно был проведен ручной поиск в списках литературы отобранных статей для выявления дополнительных релевантных исследований, которые могли быть упущены в процессе электронного поиска. Этот этап кросс-референсинга способствовал обнаружению значимых работ, потенциально упущенных из-за ограничений поисковых систем. После идентификации потенциально подходящих статей на основе заголовков и аннотаций, полные тексты были подвергнуты детальному рассмотрению для окончательного отбора согласно заранее установленным критериям. Эти критерии включали наличие оригинальных данных, четкое описание методологии исследования, а также фокус на изучении краев резекции при РМЖ. В процессе анализа особое внимание уделялось методам измерения края резекции, влиянию размера края на исходы лечения и соответствующим клиническим рекомендациям.

Для обеспечения высокого качества анализа, каждая отобранная статья подвергалась детальному рассмотрению с целью оценки методологии исследования, достоверности результатов и значимости выводов для практики лечения РМЖ. При этом особое внимание было уделено статьям, в которых обсуждались различные аспекты краев резекции, включая их размер, методы измерения и влияние на риск рецидивов и общую выживаемость пациентов. Подход к отбору и анализу литературы предполагал двойную проверку каждой статьи двумя независимыми экспертами для минимизации риска пропуска значимой информации и субъективной интерпретации данных. В случае разногласий между экспертами проводилась консультация с третьим специалистом для достижения консенсуса. Полученные данные были синтезированы для формирования четкого понимания текущего состояния научных знаний в области краев резекции при РМЖ, а также для выявления пробелов в существующих исследованиях и определения направлений для будущих научных работ.

#### **Результаты:**

**Концепция края резекции в хирургии РМЖ.** В хирургическом лечении РМЖ, определение края резекции играет ключевую роль и оказывает значительное влияние на исходы лечения. Край резекции характеризуется как дистанция между краем удаленной опухоли и ближайшим краем здоровых тканей, оставшимися после операции. Этот параметр служит не только мерой полноты хирургического удаления опухолевой ткани, но и важным индикатором качества проведенного ле-

чения, поскольку он напрямую коррелирует с риском развития локальных рецидивов (ЛР) данного заболевания. I. Horattas и др. в исследовании 2022 года указали, что молекулярный подтип РМЖ не предсказывает статус хирургических краев у пациентов, проходящих терапию с сохранением молочной железы. Исследование показало, что выбор хирургической стратегии не должен зависеть от молекулярного подтипа опухоли [6].

Исследование E.A. Vanci и др. 2021 года оценивало влияние ширины хирургических резекционных краев (SRMW) на вероятность ЛР после лампэктомии у пациентов с тройным отрицательным РМЖ – одним из наиболее агрессивных его подтипов. Анализ включал 92 пациента, прошедших лампэктомию с 2005 по 2014 год, с медианным размером опухоли 2.5 см и отсутствием отдаленных метастазов на момент диагностики. Большинство пациентов получили неоадьювантную и/или адьювантную химиотерапию, а также адьювантную радиотерапию всей молочной железы. После медианного периода наблюдения в 110,7 месяцев наблюдалось 5 случаев локальных и 8 случаев региональных/отдаленных рецидивов, с общей частотой ЛР 5,4%. Риск локальных и отдаленных рецидивов был схож между группами с различной SRMW. Результаты подтверждают безопасность подхода «нет чернил на опухоли» для пациентов с тройным отрицательным РМЖ [7].

Адекватная ширина края резекции, которая определяется исходя из клинических рекомендаций и специфики конкретного случая, обеспечивает значительно большую вероятность того, что все опухолевые клетки будут успешно удалены. Таким образом, достигается цель хирургического вмешательства – максимальное снижение риска оставшихся резидуальных опухолевых очагов, что, в свою очередь, повышает шансы на долгосрочную ремиссию. В систематическом обзоре и мета-анализе, включающем 68 исследований с 112 140 пациентами, подвергшимися консервативной операции на груди при раннем инвазивном раке груди, выявлена связь между задействованием края резекции и повышенным риском отдаленных рецидивов. У 9,4% пациентов края были положительными, что приводило к отсроченным рецидивам в 25,4% случаев, в то время как у пациентов с отрицательными краями данный показатель составил 7,4%. Близкие края (менее 2 мм, но без опухолевых клеток) ассоциировались с отдаленными рецидивами в 8,4% случаев. Задействованные края увеличивали риск отдаленных рецидивов в 2,1 раза и локальных региональных рецидивов (ЛРР) в 1,98 раза по сравнению с отрицательными краями, а близкие края увеличивали данный риск на 1,38 и 2,09 раза соответственно [8].

В исследовании A. Vodilsen и др. с участием 11900 пациентов, прошедших терапию инвазивного рака с сохранением груди, наблюдалась кумулятивная частота рецидива опухоли в той же груди 2,4% через 5 лет и 5,9% через 9 лет. Положительные хирургические края увеличили риск рецидива в 2,51 раза (95% ДИ 1,02-6,23). Ширина отрицательных краев не влияла на снижение риска рецидива (HR для краев >0 до <2 мм против  $\geq 2$  до <5 мм против  $\geq 5$  мм – 1,54 (95% ДИ 0,81-2,93) против 0,95 (95% ДИ 0,56-1,62) против 1). Положительный хирургический край значительно увеличивает риск рецидива

опухоли в той же груди, в то время как ширина отрицательных краев не влияет на риск рецидива, что является причиной распространенности органосохраняющих операций в последние годы [9].

В контексте определения оптимальной ширины края резекции не существует универсального стандарта, поскольку каждый клинический случай уникален и требует индивидуализированного подхода. Тем не менее, положительный или узкий край резекции, то есть, когда опухолевые клетки обнаруживаются непосредственно на границе резекции или в непосредственной близости от нее, считается неблагоприятным фактором [10, 11]. Такая ситуация связана с более высоким риском рецидива, поскольку повышается вероятность наличия неудаленных опухолевых клеток в оставшихся тканях молочной железы. В исследовании M. Pilewskie и M. Morrow 2019 года анализировались оптимальные ширины отрицательных краев резекции при хирургическом лечении инвазивного рака и протоковой карциномой *in situ* (DCIS) для минимизации риска ЛРР. Учитывая различия в паттернах роста и использования системной терапии, установлено, что маржа в 2 мм позволяет минимизировать риск ЛРР у женщин с DCIS, проходящих лампэктомию и лучевую терапию [12].

Важность тщательного определения ширины края резекции подчеркивается ее влиянием на последующую стратегию лечения. В некоторых случаях, при обнаружении узкого края резекции, может потребоваться дополнительное хирургическое вмешательство для расширения резекции или применение адьювантной терапии, такой как лучевая терапия, для минимизации риска рецидива. Такие решения основываются на комплексном анализе клинической картины, стадии заболевания, гистологического типа опухоли и других факторов, что подчеркивает многогранность подхода к лечению РМЖ.

В свете этих обстоятельств, роль определения края резекции в хирургическом лечении РМЖ не может быть недооценена. Она требует от клиницистов высокой степени внимательности и точности во время операции, а также глубокого понимания того, как ширина края резекции взаимодействует с другими аспектами лечения и влияет на общие исходы для пациента.

*Клиническая значимость ширины края резекции.* Ширина края резекции занимает ключевую позицию в ряду факторов, определяющих эффективность хирургического лечения РМЖ. Оптимальная ширина края резекции напрямую связана с снижением риска ЛР, что, в свою очередь, способствует повышению общей выживаемости пациентов. Важность достижения адекватной ширины края резекции особенно проявляется в контексте органосохраняющих операций, таких как лампэктомия и квадрантэктомия, которые направлены на максимальное сохранение молочной железы при обеспечении надежного контроля над онкологическим процессом.

Адекватность ширины края резекции оценивается на основании удаления всех видимых опухолевых клеток с достаточным запасом здоровой ткани вокруг опухоли, что предотвращает оставление резидуальных опухолевых клеток в организме пациента. Этот подход минимизирует вероятность рецидива заболевания

в месте первичной опухоли и повышает вероятность долгосрочной ремиссии. Существует консенсус среди онкологов и хирургов о том, что адекватный край резекции является критическим условием для успешного исхода лечения, особенно при органосохраняющих операциях. В то же время, избыточное удаление здоровых тканей для достижения «широких» краев резекции может негативно сказаться на качестве жизни пациентов, поскольку это может вести к изменению формы молочной железы, ее функциональности и общему восприятию собственного тела.

Исследование D. Livingston-Rosanoff и др. (2021) демонстрирует, что при DCIS и узких краях резекции (менее 2 мм) вероятность рецидива достигала 19%, однако после рутинной повторной резекции до краев свыше 2 мм этот показатель снижался до 11%. Эти данные подчеркивают клиническую значимость достаточной ширины краев резекции при хирургическом лечении DCIS [13].

Согласно M. Mrdutt и др. (2021), среди пациентов, прошедших операцию с сохранением груди после неoadъювантной химиотерапии, 4-летняя вероятность ЛР составила 2%, при этом статистически значимой разницы в вероятности рецидива между группами с краями резекции больше и меньше 2 мм не было выявлено. Этот результат указывает на потенциальную возможность индивидуализации подхода к определению ширины краев в зависимости от конкретных клинических ситуаций [14].

J. Bundred и соавторы в систематическом обзоре 2022 года показали, что у пациентов с положительными краями резекции риск дистанционного рецидива достигал 33,1%, в то время как у пациентов с отрицательными краями этот показатель был значительно ниже — 7,3%. Эти находки подтверждают важность достижения отрицательных краев резекции для снижения риска как местных, так и дистанционных рецидивов [15].

Исследование В. Коса и др. (2022) показало, что внутриоперационная оценка хирургических краев сократила необходимость в повторных операциях с 18,5% до 0%. Этот результат выделяет роль внутриоперационной оценки краев в оптимизации хирургических исходов и предотвращении необходимости в дополнительных хирургических вмешательствах [16].

В совокупности, эти исследования подчеркивают клиническую значимость определения оптимальной ширины краев резекции в контексте лечения РМЖ. Они свидетельствуют о необходимости индивидуального подхода к определению ширины краев, основанного на комплексном анализе клинических данных и прогностических факторов, с учетом типа опухоли, ответа на предоперационное лечение и других важных клинических параметров. Таким образом, ключевым аспектом в хирургической практике является баланс между достижением адекватной ширины края резекции и сохранением как можно большего количества здоровой ткани [17]. Это требует от хирургов высокого уровня мастерства и опыта, а также тщательного планирования хирургического вмешательства с учетом индивидуальных особенностей опухоли и анатомии молочной железы каждой конкретной пациентки. Важность этого баланса подчеркивается в современных клинических рекомендациях и руководствах, ко-

торые призывают к индивидуализированному подходу к каждому случаю РМЖ. Оптимизация ширины края резекции не только улучшает онкологические исходы, но и способствует сохранению качества жизни пациентов, что делает ее важным элементом комплексного подхода к лечению РМЖ

*Клинические рекомендации по ширине края резекции.* Различные профессиональные организации, занимающиеся лечением РМЖ, опубликовали рекомендации по оптимальной ширине края резекции. Американское общество клинической онкологии (ASCO), Национальная всеобщая онкологическая сеть (NCCN) и Европейское общество медицинской онкологии (ESMO) являются ведущими организациями, разработавшими такие рекомендации.

Согласно рекомендациям ASCO, край резекции должен быть отрицательным, то есть без остатков инвазивной опухоли или неинвазивного рака *in situ*. При этом ASCO не устанавливает конкретного минимального расстояния для края резекции. В рекомендациях NCCN указывается, что край резекции должен быть шириной не менее 2 мм для инвазивного рака и не менее 5 мм для неинвазивного рака *in situ*. ESMO рекомендует край резекции шириной не менее 1 мм для инвазивного рака и не менее 2 мм для неинвазивного рака *in situ*. В исследовании от 2021 года, A. Tremelling и соавт. изучили влияние консенсусных рекомендаций 2016 года, которые определяли 2 мм свободного края как стандарт для отрицательных краев у пациентов, проходящих лампэктомию при DCIS. Целью рекомендации была стандартизация практик повторных операций. Ретроспективный обзор карт пациентов был выполнен для определения статуса краев и показателей повторных операций за 2 года до и после публикации руководства, чтобы определить его влияние на показатели повторных операций в их учреждении. Несмотря на небольшое снижение общего показателя повторных операций, доля пациентов с близкими краями, которые прошли повторную операцию, увеличилась после публикации руководства. Это исследование показывает, что публикация руководства незначительно повлияла на практики их учреждения, но не столь значительно, поскольку практика многих хирургов и до этого была сопоставима с рекомендациями руководства до 2016 года [18].

Однако существуют проблемы с интерпретацией руководств. Так, анализ клинических практических руководств от различных организаций по лечению РМЖ выявил различия в методологическом качестве и применимости. Руководства ASCO и ССО РЕВС были оценены выше по сравнению с NCCN и Санкт-Галленом. Все руководства показали низкую применимость, а рекомендации по ключевым вопросам, таким как использование SLNB после неoadъювантной химиотерапии, оказались противоречивыми [19]. Хотя 2 мм граница являлась общей рекомендацией во всех руководствах, были обнаружены существенные различия в показателях к адъювантной химио-и лучевой терапии.

*Влияние ширины края резекции на рецидивы и выживаемость.* Многочисленные исследования продемонстрировали, что более широкий край резекции связан с более низким риском ЛР РМЖ. Однако данное наблю-

дение отмечается лишь в ранние сроки. В исследовании С. Shah от 2020 года с медианным периодом наблюдения в 7,25 лет было обнаружено, что абсолютные показатели ЛР снижались со временем во всех группах по ширине края резекции от 1 мм до 5 мм, при этом максимальная разница между группами с отрицательными краями составила менее 1% в самый последний период наблюдения. Относительные показатели ЛР между различными группами маржи остались стабильными на протяжении времени [20].

В мета-анализе 2022 года N.J. Bundred и др. оценивали связь между шириной резекционных краев после консервативной хирургии молочной железы и удаленными рецидивами и выживаемостью при инвазивном РМЖ. Включив 68 исследований с 112,140 пациентами, исследование показало, что наличие опухоли на марже было связано с увеличенным риском удаленных рецидивов (25,4%) по сравнению с отрицательными краями (7,4%). Края, близкие к опухоли, также ассоциировались с повышенным риском удаленных (8,4%) и локальных рецидивов [21].

Цель исследования D. Livingston-Rosanoff и др. (2021) заключалась в оценке оптимальной ширины краев резекции у пациентов с DCIS, проходящих лампэктомию. В исследовании были рассмотрены данные 559 пациенток, прошедших такую операцию с 1997 по 2006 год, с последующим наблюдением до 2016 года. Анализ показал, что узкие края резекции (<2 мм) ассоциированы с повышенным риском ЛРП вне зависимости от проведения лучевой терапии. Общая частота ЛРП составила 12%, при этом чаще рецидивы наблюдались у пациенток, не получавших радиотерапию (19% против 11% среди прошедших радиотерапию). Результаты подтверждают, что повторная резекция до достижения краев более 2 мм может уменьшить риск рецидива у пациенток с DCIS [22]. Эти результаты подчеркивают важность достаточной ширины резекционных краев для минимизации риска рецидивов и улучшения выживаемости пациентов с РМЖ.

Интраоперационная ультразвуковая оценка границ может служить эффективным инструментом для уменьшения положительных поверхностных границ при мастэктомии с сохранением сосков и кожи у больных РМЖ, способствуя повышению точности хирургического вмешательства и снижению риска рецидива заболевания [23].

В исследовании S.J. Schnitt и соавт. (2020) было обнаружено, что ширина края резекции менее 2 мм связана с худшей безрецидивной выживаемостью, но не общей выживаемостью. Это может быть связано с тем, что ЛР зачастую поддаются успешному повторному лечению, не оказывая существенного влияния на общую выживаемость [24].

Однако точная зависимость между шириной края и риском рецидива остается предметом дискуссий. Некоторые исследования указывают на линейную зависимость, в то время как другие предполагают, что после достижения определенной пороговой ширины дальнейшее увеличение края не приводит к дополнительному снижению риска рецидива. Хотя интраоперационные методы исследования краев резекции могут значительно снизить риск рецидива.

**Обсуждение:** Влияние ширины края резекции на общую и безрецидивную выживаемость пациентов с РМЖ является более спорным вопросом. Некоторые исследования показывают положительную корреляцию между более широкими краями резекции и улучшенной выживаемостью, в то время как другие не выявили такой связи.

Удаление полости или образца при лампэктомии по поводу РМЖ является важным этапом хирургического вмешательства, направленного на достижение чистых краев резекции и минимизацию риска рецидива заболевания [25]. Следует также отметить, что влияние ширины края резекции на выживаемость может различаться в зависимости от биологических характеристик опухоли, режимов адьювантной терапии и других факторов прогноза.

Исследование L.M. DeStefano и др. (2021) анализировало пациентов с инвазивным РМЖ I-III стадии, прошедших частичную мастэктомию и повторную хирургию с июля 2010 по июнь 2015 года, чтобы выявить дополнительные клинические факторы, помогающие предсказать наличие остаточной болезни в ложе лампэктомии. Из 184 пациентов, 47% имели остаточную болезнь при повторной операции. Стадия опухоли и узлов, тип операции, тип заболевания на краях и количество положительных краев были значимо связаны с остаточной болезнью. Многомерный логистический регрессионный анализ выявил, что наличие только DCIS на краю, тип операции (частичная мастэктомия с краями полости) и количество положительных краев (3 и более) предсказывают наличие остаточной болезни при повторной операции. Эти данные могут помочь хирургам в принятии решения о повторной операции [26].

**Органосохраняющие операции и край резекции.** В контексте органосохраняющих операций, таких как лампэктомия или квадрантэктомия, достижение адекватного края резекции является критически важным для минимизации риска ЛР и сохранения косметического результата. Поскольку эти операции направлены на сохранение молочной железы, достижение отрицательного края резекции с достаточной шириной имеет решающее значение для обеспечения адекватного онкологического контроля.

Другое исследование J. Lin и др. от 2020 года использования консервативной хирургии после неоадьювантной химиотерапии в одной медицинской организации, акцентируя внимание на связи между микроскопическим состоянием краев резекции и риском локорегионального рецидива. Анализ данных 161 пациента, прошедшего частичную мастэктомию, выявил, что края резекции менее 1 мм были у 28 пациентов, от 1 до 2 мм – у 21, и более 2 мм – у 112. Локорегиональные рецидивы были зафиксированы у 16 пациентов (9,9%), а отдаленные метастазы – у 27 (16,8%). Статистический анализ Каплана-Мейера не показал значительной разницы в частоте рецидивов между группами с краями более и менее 2 мм. Кроме того, разделение пациентов на группы с краями более и менее 1 мм также не показало значительного различия в выживаемости без рецидивов. Результаты подчеркивают, что отсутствие опухоли на краях резекции может быть адекватным условием для предотвращения рецидивов у пациентов

с I-III стадиями инвазивного РМЖ, проходящих лечение с использованием неoadъювантной химиотерапии и консервативной хирургии, при отсутствии множественных микроскопических очагов опухоли [27].

K. Wimmer и др. (2020) анализировали данные 406 женщин с инвазивным РМЖ, леченных неoadъювантной химиотерапией (НАС) и консервативной терапией молочной железы в австрийских медицинских центрах с 1994 по 2014 годы. Сравнивались группы с краями резекции  $\leq 1$  мм,  $>1$  мм и полным патологическим ответом (pCR) по показателям выживаемости без локального рецидива заболевания (LRFS), безрецидивной выживаемости (DFS) и общей выживаемости (OS). По итогам среднего периода наблюдения в 84,3 месяца не было обнаружено значительной разницы в LRFS, DFS и OS между узкими, широкими и неопределенными краями после pCR [28].

В исследовании H. Kim и др. (2024) изучали эффективность индивидуализированной дозы облучения для краев резекции менее 2 мм и идеальная ширина краев для DCIS с высоким уровнем риска. Ретроспективный анализ 137 пациентов, прошедших лечение неoadъювантной радиотерапией после операции по сохранению молочной железы из-за DCIS с 2013 по 2019 годы, выявил, что медианные дозы радиации для групп с положительными, приближенными ( $<2$  мм) и отрицательными ( $\geq 2$  мм) краями составляли 66,25 Гр, 61,81 Гр и 59,75 Гр, соответственно. Показатели ЛР в этих группах были 15,0%, 6,7% и 4,6%. Группа с положительными краями показала значительно худшую 5-летнюю LRFS в сравнении с группами с приближенными и отрицательными краями (84,82%, 93,27% и 93,20% соответственно;  $p=0.008$ ). Также было обнаружено, что с увеличением ширины краев разница в 5-летней LRFS между пациентами с опухолями высокой и низкой степени дифференциации снижается. Подстройка дозы облучения под ширину краев указывает на то, что положительные края снижают эффективность локального контроля в сравнении с отрицательными, в то время как различия между приближенными краями не являются статистически значимыми. Оптимальным решением для DCIS с высоким риском оказалось достижение четко отрицательных краев ( $\geq 2$  мм) [29].

Вероятность ЛРР зависит от поражения лимфатических узлов и агрессивности опухоли. Метастазы в подмышечных узлах и края резекции являются важными предикторами ЛРР у больных РМЖ. В исследовании O.O. Ayandipo и др. (2022) рассматривается прогностическая роль положительных лимфатических узлов, индекса лимфатических узлов и краев резекции на выживаемость женщин, лечившихся от РМЖ в отделении онкохирургии больницы Университетского колледжа в Ибадане с декабря 2009 года по декабрь 2014 года. Анализ популяционного онкологического реестра Ибадана за 2012 год показал, что уровень заболеваемости РМЖ составил 52,0 случая на 100 000 человек. В общей массе пациентов наблюдалось преобладание поздних стадий рака, высокая степень злокачественности опухолей и отрицательная реакция на гормональные рецепторы, что свидетельствует о преобладании агрессивного фенотипа заболевания. В заключение, было установлено, что наличие положительных резекцион-

ных краев у пациенток, получавших лечение в больнице третичного уровня в Ибадане, Нигерия, было связано с увеличенным риском ЛРР РМЖ. 72,4% участниц исследования имели отрицательные резекционные края после модифицированной радикальной мастэктомии, что подчеркивает значимость достижения отрицательных краев во время хирургического вмешательства для минимизации риска ЛРР [30].

Лампэктомия является признанным вариантом лечения ранних стадий инвазивного РМЖ. Состояние хирургического края существенно влияет на вероятность ЛР. Добиться отрицательного края лампэктомии сложно из-за множества рисков и предикторов положительного края, с которыми должен быть знаком рентгенолог. Важна роль патологоанатома и хирурга в снижении количества неудачных операций по сохранению молочной железы. Несмотря на широкое использование визуализации, необходимо учитывать ограничения стандартных интраоперационных рентгенограмм. Отрицательный край резекции при лампэктомии снижает вероятность ЛР, улучшает косметический эффект и долгосрочную выживаемость [31].

*Оценка эффективности органосохраняющих операций в зависимости от ширины края резекции.* Многочисленные исследования показывают, что при соблюдении соответствующих рекомендаций по ширине края резекции органосохраняющие операции могут обеспечивать такие же показатели выживаемости, как и радикальная мастэктомия, при этом сохраняя молочную железу и улучшая косметический результат [32].

Крупное исследование национальной базы данных, проведенное W.J. Hotsinpillar и соавт. (2021), демонстрирует, что лишь 5% пациентов, проходящих операцию по сохранению груди, подвержены риску положительного хирургического края. Отмечается, что пациенты с инвазивной дольковой гистологией имеют почти вдвое больший риск положительной резекции по сравнению с теми, у кого диагностирован инвазивный рак протоков. Усиление HER2 увеличивает риск положительного хирургического края, тогда как степень, статус эстрогена и прогестерона не достоверно связаны с этим параметром. Эти результаты предоставляют ценную информацию для консультирования пациентов относительно рисков и возможной необходимости повторного хирургического вмешательства у тех, кто предпочитает консервативную терапию молочной железы в современной клинической практике [33].

Международные руководства по лечению инвазивного РМЖ или DCIS рекомендуют соблюдение адекватных границ резекции. Анализ 13 руководств и 31 исследования, проведенных в период с 2011 по 2016 год, выявил различия в определении положительных границ резекции в клинической практике, варьирующиеся от фокального присутствия раковых клеток до расстояния 3-5 мм от края резекции. Результаты исследований на 59 979 пациентах показали, что суммарные значения частоты положительных границ резекции для инвазивного РМЖ колебались от 9% до 36%, а для DCIS – от 4% до 23%. Для инвазивного РМЖ большинство рекомендаций предполагают достаточность отсутствия опухоли на краю удаленной ткани, а в случае DCIS ре-

комендации менее строгие. Учитывая разнообразие в определениях границы опухоли в различных странах, данные о контроле качества, выраженные как частота положительных границ резекции или рецидивов, следует тщательно интерпретировать. Кроме того, общее определение положительной границы резекции стало более либеральным как при инвазивных, так и при DCIS, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения и уточнения критериев определения [34].

Традиционная органосохраняющая хирургия груди (CBCS) в сочетании с послеоперационной лучевой терапией остается основным методом локорегионального лечения на ранних стадиях РМЖ с выживаемостью, сравнимой с результатами мастэктомии. Успех CBCS зависит от полного удаления опухоли с обеспечением достаточных хирургических краев, сохраняя при этом естественную форму груди, что способствует удовлетворенности пациентов. Однако в некоторых случаях CBCS не обеспечивает удовлетворительных косметических результатов, что подталкивает к разработке новых методов хирургии груди, включая онкопластическую хирургию груди (OBS).

Следует отметить, что достижение адекватного края резекции может представлять более сложную задачу при органосохраняющих операциях по сравнению с мастэктомией, что подчеркивает важность тщательного планирования и выполнения таких операций опытными хирургами [35].

*Современные подходы к определению края резекции.* В последние годы были разработаны инновационные методы, направленные на улучшение точности определения края резекции во время операции. Одним из таких методов является биофотонные технологии. Биофотонные технологии, такие как фотоакустическая визуализация, спектроскопия комбинационного рассеяния и другие, развиваются как потенциальные интраоперационные инструменты для оценки хирургических краев при лампэктомии на микроскопическом и макроскопическом уровнях [36].

Также эффективны предоперационные методики такие как МРТ, КТ. Избирательное использование предоперационной МРТ улучшает состояние краев после лампэктомии у пациентов с инвазивным РМЖ. Микрокальцификации, архитектурные искажения, высокая маммографическая плотность (>75%), дольковая гистология и большой размер опухоли были связаны с положительными краями резекции (>4 мм), поэтому такие факторы являются показаниями для предоперационной МРТ. Оценка данных факторов до операции позволяет улучшить планирование и снизить риск положительных краев после лампэктомии. Так, в многофакторном регрессионном анализе 2483 пациенток с инвазивным РМЖ было установлено, что предоперационная МРТ ассоциировалась со снижением риска положительных краев резекции после лампэктомии. Также были выявлены факторы, независимо связанные с положительными краями резекции, такие как дольковый гистологический тип, большие размеры опухоли, высокая плотность молочных желез по маммографии, наличие микрокальцинатов и архитектурных искажений. Таким образом, предоперационная МРТ может быть полезным инструментом для сниже-

ния риска положительных краев резекции при лампэктомии, а определенные маммографические и опухолевые характеристики могут быть использованы для оценки риска [37].

Другие современные методики, такие как сканирующая микроскопия с глубоким ультрафиолетовым флуоресцентным контрастом, обеспечивают быструю и точную визуализацию поверхности ткани, различая злокачественные и нормальные/доброкачественные области. Внедрение автоматизированных методов глубокого обучения, основанных на признаках извлеченных из свёрточных нейронных сетей, значительно повышает эффективность интраоперационной оценки краев РМЖ, обеспечивая высокую точность (95%) и чувствительность (100%) на образцах, полученных при помощи сканирующей микроскопии с глубоким ультрафиолетовым флуоресцентным контрастом [38].

Также существует квантитативная микроэластография (QME) – это метод изображения, который отображает жесткость ткани на микроскопическом уровне и продемонстрировал высокую диагностическую точность (96%) в выявлении рака в эксцизированных хирургических образцах [39].

Метод микро-КТ выявил схожую долю случаев с положительными краями, как и стандартная пальпация образцов и радиография, однако из-за сложностей в различении радиоденной фиброглангулярной ткани и рака привел к более высокому проценту ложноположительных оценок краев [40, 41]. Для анализа использовались высокочастотные ультразвуковые волны (22-41 МГц), применяемые как методом импульсно-эхо, так и методами «по ловле» и «через-прохождение». которые также продемонстрировали высокую эффективность в определении клеток опухоли [42].

Другим перспективным методом является использование флуоресцентных методик. Этот метод может применяться для интраоперационной оценки краев резекции, обеспечивая более точную информацию о наличии опухолевых клеток на краях удаленной ткани. В данном исследовании была оценена осуществимость и точность технологии ближнего инфракрасного флуоресцентного изображения для оценки краев при консервативной хирургии РМЖ. Проведено исследование на 43 пациентах, которым была проведена хирургическая операция. В результате выявлено, что ближнее инфракрасное флуоресцентное изображение демонстрирует высокую чувствительность и специфичность для оценки краев при консервативной хирургии РМЖ, что подтверждает его потенциал как инструмент для интраоперационной диагностики и лечения, обеспечивая точное определение хирургического края и являясь важным руководством для лечения РМЖ консервативным методом [43].

Гамма-глутамил гидроксиметил родамин зеленый (gGlu-HMRG) был отмечен как вещество, способное вызывать флуоресценцию в опухолях молочной железы. С использованием этого вещества разработали надежную и воспроизводимую процедуру для количественной оценки уровня флуоресценции для более точного выявления опухоли [44].

*Перспективы будущих исследований.* Несмотря на значительный объем исследований, посвященных

краю резекции при РМЖ, существуют некоторые пробелы, которые необходимо заполнить в будущих исследованиях. Одним из таких пробелов является более глубокое понимание роли края резекции в контексте различных молекулярных подтипов РМЖ.

Кроме того, необходимо дальнейшее изучение взаимодействия ширины края резекции с другими факторами прогноза и лечения, такими как биологические характеристики опухоли, режимы адъювантной терапии и использование лучевой терапии (Таблица 1).

**Таблица 1 – Сводные данные в отношении края резекции при лечении РМЖ**

Раздел	Основные выводы
Концепция края резекции	- Край резекции определяет полноту хирургического удаления опухоли и риск локальных рецидивов - Положительный или узкий край повышает риск рецидива
Клиническая значимость ширины края	- Достаточная ширина края снижает риск рецидива и повышает выживаемость - Необходим баланс между шириной края и сохранением тканей молочной железы
Клинические рекомендации	- Существуют разные рекомендации по минимальной ширине края (от 1 мм до 5 мм) - Рекомендации имеют методологические различия и противоречия
Влияние ширины края на рецидивы и выживаемость	- Более широкий край связан с более низким риском локального рецидива - Влияние на общую и безрецидивную выживаемость более спорно
Органосохраняющие операции	- Достижение адекватного края критично для контроля над заболеванием - Современные методы визуализации повышают точность оценки краев

Также важно продолжить исследования, направленные на определение оптимальной ширины края резекции для различных клинических сценариев, таких как органосохраняющие операции, повторные операции после положительного края и различные стадии заболевания.

*Предложения по направлениям будущих исследований края резекции.* Будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке более точных и воспроизводимых методов измерения края резекции, таких как интраоперационная визуализация и конфокальная микроскопия, которые были описаны ранее. Внедрение этих инновационных методов может способствовать более точной оценке края резекции и повысить точность хирургического вмешательства.

Кроме того, необходимы дальнейшие исследования, сочетающие данные о ширине края резекции с молекулярными и генетическими характеристиками опухоли. Такие исследования могут помочь разработать более персонализированные подходы к определению оптимальной ширины края резекции для конкретных пациентов на основе биологических особенностей их опухоли.

Важным направлением будущих исследований также является изучение влияния ширины края резекции в сочетании с другими факторами, такими как режимы адъювантной терапии и использование лучевой терапии. Эти комбинированные подходы могут помочь выявить наиболее эффективные стратегии лечения для различных клинических сценариев.

Кроме того, необходимо проведение крупномасштабных проспективных исследований с длительным периодом наблюдения, которые смогут более точно оценить влияние ширины края резекции на долгосрочную выживаемость пациентов с РМЖ. Такие исследования должны быть спланированы с тщательным контролем потенциальных факторов смещения и использованием стандартизированных методов измерения и анализа данных.

Наконец, важно продолжать исследования, направленные на оптимизацию органосохраняющих операций с точки зрения достижения адекватной шири-

ны края резекции. Эти исследования могут включать разработку новых хирургических техник, внедрение инновационных методов визуализации и совершенствование планирования операций с использованием компьютерного моделирования.

В целом, будущие исследования должны стремиться к более глубокому пониманию роли края резекции в контексте различных биологических, клинических и терапевтических факторов, а также к разработке персонализированных подходов к определению оптимальной ширины края резекции для каждого пациента с РМЖ.

**Заключение:** Значение края резекции при лечении РМЖ остается предметом активных дискуссий и исследований. Несмотря на обширный объем накопленных данных, существуют противоречия и разногласия относительно оптимальной ширины края резекции, ее влияния на рецидивы и выживаемость, а также роли других факторов, таких как биологические характеристики опухоли и режимы адъювантной терапии.

Тем не менее, большинство исследований подтверждают, что достижение адекватной ширины края резекции имеет решающее значение для снижения риска ЛРР, особенно в контексте органосохраняющих операций. Однако точное пороговое значение, при котором риск рецидива становится приемлемо низким, остается предметом дискуссий.

Современные инновационные методы, такие как интраоперационная визуализация и конфокальная микроскопия, открывают новые возможности для более точного определения края резекции во время операции. Кроме того, достижения в области молекулярной биологии и генетики РМЖ способствуют более глубокому пониманию роли края резекции и его взаимосвязи с биологическими характеристиками опухоли.

Для дальнейшего прогресса в этой области необходимы крупномасштабные проспективные исследования с длительным периодом наблюдения, стандартизированными методами измерения и анализа данных, а также тщательным контролем потенциальных факторов смещения. Эти исследования должны быть направлены на изучение взаимодействия ширины края

резекции с другими факторами прогноза и лечения, такими как биологические характеристики опухоли, режимы адъювантной терапии и использование лучевой терапии.

Кроме того, важно продолжать разработку персонализированных подходов к определению оптимальной ширины края резекции для каждого пациента на основе молекулярных и генетических особенностей их опухоли. Это может способствовать повышению эффективности хирургического лечения и улучшению исходов для пациентов с РМЖ.

В целом, несмотря на существующие проблемы и противоречия, продолжающиеся исследования в области края резекции имеют решающее значение для совершенствования хирургических подходов и достижения лучших результатов лечения РМЖ.

#### Список использованных источников:

- Igissin N., Toguzbayeva A., Khamidullina Z., Telmanova Zh., Bilyalova Z., Kudaibergenova I., Muratbekova S., Igissinova G., Rustemova K., Kulmirzayeva D., Syzdykov N., Taszhanov R., Turebayev D., Orazova G., Kassenova D., Detochkina V., Baibosynov D., Kuandykov Y. Epidemiology of breast cancer mortality in Kazakh Daulet stan, trends and geographic distribution // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2023 – Vol. 24(10). – P. 3361-3371. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.10.3361>
- Igissin N., Toguzbayeva A., Turdalievya B., Igissinova G., Bilyalova Z., Akpolatova G., Vansvanov M., Tarzhanova D., Zhantureyeva A., Zhanaliyeva M., Almbabayeva A., Tautayev A. Breast cancer in megapolises of Kazakhstan: epidemiological assessment of incidence and mortality // *Iran J. Public Health.* – 2019. – Vol. 48(7). – P. 1257-1264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708542/>
- Джумабеков А.Т., Талаева Ш.Ж., Манашева А.С. Реконструктивно-восстановительные операции РМЖ птозированной груди: исследование серии случаев // *Наука о жизни и здоровье.* – 2020. – № 4. – С. 36-39 [Dzhumabekov A.T., Talaeva Sh.Zh., Manasheva A.S. Реконструктивно-восстановительные операции РМЖ птозированной груди: исследование серии случаев // *Наука о жизни и здоровье.* – 2020. – № 4. – С. 36-39 (in Russ.)]. <https://www.doi.org/10.24411/1995-5871-2020-10121>
- Нурманова А., Султанова З.И. Аннаоразов Ы.А. Факторы и их роль в заболеваемости, смертности, выживаемости при РМЖ // *Вестник КазНМУ.* – 2018. – №1. – С. 112-114 [Nurmanova A., Sultanova Z.I. Annaorazov Y.A. Faktory i ix rol' v zaboлеваemosti, smertnosti, vyzhivaemosti pri RMZh // *Vestnik KazNMU.* – 2018. – №1. – С. 112-114 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-i-ih-rol-v-zaboлеваemosti-smertnosti-vyzhivaemosti-pri-rake-molochnoy-zhelezy>
- Султанова Л.Ж., Халикова Ф.Ш., Мамедов У.С., Баратова Ш.Б. Диагностика и лечение рецидивов РМЖ // *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences.* – 2022. – № 2. – С. 128-146 [Sultonova L.Zh., Xalikova F.Sh., Mamedov U.S., Baratova Sh.B. Diagnostika i lechenie recidivov RMZh // *Oriental renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences.* – 2022. – № 2. – С. 128-146 (in Russ.)]. <https://oriens.uz/journal/oriensvolume-2-issue-52-2022/>
- Horattas I., Fenton A., Gabra J., Mendiola A., Li F., Namm J., Solomon N., Gass J., Lum S., Murray M., Howard-McNatt, M., Dupont E., Levine E., Brown E., Ollila D., Chiba A., Chagpar A. B. Does Breast Cancer Subtype Impact Margin Status in Patients Undergoing Partial Mastectomy // *Am. Surg.* – 2022. – Vol. 88(7). – P. 1607-1612. <https://doi.org/10.1177/00031348211069783>
- Bonci E.A., Ţiŷu Ţ., Petruŷan A.M., Hossu C., Gâta V.A., Ghomi M.T., Kubelac P.M., Bonci T.I., Piciu A., Cosnarovici M., Hîŷu L., Kirsch-Mangu A. T., Pop D.C., Lisencu I.C., Achimaŷ-Cadariu P., Piciu D., Schmidt H., Fetica B. Does Surgical Margin Width Remain a Challenge for Triple-Negative Breast Cancer? // *Retrospect. Analysis. Med. (Kaunas, Lithuania).* – 2021. – Vol. 57(3). – P. 203. <https://doi.org/10.3390/medicina57030203>
- Bundred J.R., Michael S., Stuart B., Cutress R.I., Beckmann K., Hollecsek B., Dahlstrom J.E., Gath J., Dodwell D., Bundred N.J. Margin status and survival outcomes after breast cancer conservation surgery: prospectively registered systematic review and meta-analysis // *BMJ (Clin. Res. Ed.).* – 2022. – Vol. 378. – Art. no. e070346. <https://doi.org/10.1136>
- Bodilsen A., Bjerre K., Offersen B.V., Vahl P., Amby N., Dixon J.M., Ejlersen B., Overgaard J., Christiansen P. Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 113(6). – P. 609-615. <https://doi.org/10.1002/jso.24224>
- Cho W.K., Choi D.H., Park W., Kim H., Cha H. Is higher dose radiation necessary for positive resection margin after breast-conserving surgery for breast cancer? // *Breast (Edinburgh, Scotland).* – 2019. – Vol. 47. – P. 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.06.005>
- Liu P., Zhao Y., Rong D.D., Li K.F., Wang Y.J., Zhao J., Kang H. Diagnostic value of preoperative examination for evaluating margin status in breast cancer // *World J. Clin. Cases.* – 2023. – Vol. 11(20). – P. 4852-4864. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i20.4852>
- Pilewskie M., Morrow M. Margins in breast cancer: How much is enough? // *Cancer J.* – 2018. – Vol. 124(7). – P. 1335-1341. <https://doi.org/10.1002/cncr.31221>
- Livingston-Rosanoff D., Trentham-Dietz A., Hampton J., Newcomb P., Wilke L. Does margin width impact breast cancer recurrence rates in women with breast conserving surgery for ductal carcinoma in situ? // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2021. – Vol. 189. – P. 463-470. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06278-5>
- Mrdutt M., Heerd A., Sevilimedu V., Mamtani A., Barrio A., Morrow M. Margin Width and Local Recurrence in Patients Undergoing Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy // *Ann. Surg. Oncol.* – 2022. – Vol. 29(1). – P. 484-492. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10533-w>
- Bundred J., Dodwell D., Cutress R., Michael S., Stuart B., Hollecsek B., Beckmann K., Dahlstrom J., Bundred. Margin involvement in invasive breast cancer leads to increased distant recurrence after breast conservation: Systematic review // *Cancer Res. N.* – 2022. – Vol. 18. – P. 7. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs21-p3-18-07>
- Koca B., Yildirim M., Saglam A. (2022). Evaluation of Surgical Margins with Intraoperative Frozen Section in Patients Undergoing Breast-Conserving Surgery: Our clinical experience // *Arch. Breast Cancer.* – 2022. – Vol. 9. – P. 3. <https://doi.org/10.32768/abc.202293342-345>
- Bertsimas D., Margonis G., Sujichantarat S., Boerner T., Ma Y., Wang J., Kamphues C., Sasaki K., Tang S., Gagnière J., Dupré A., Løes I., Wagner D., Stasinou G., Macher-Beer A., Burkhart R., Morioka D., Imai K., Ardiles V., O'Connor J., Pawlik T., Poultides G., Seeliger H., Beyer K., Kaczirek K., Kornprat P., Aucejo F., Santibañes E., Baba H., Endo I., Lønning P., Kreis M., Weiss M., D'Angelica M. Using Artificial Intelligence to Find the Optimal Margin Width in Hepatectomy for Colorectal Cancer Liver Metastases // *JAMA Surg.* – 2022. – Vol. 22. – P. 18-19. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2022.1819>
- Tremelling A., Aft R.L., Cyr A.E., Gillanders W.E., Glover-Collins K., Herrmann V., Margenthaler J.A. Impact of consensus guidelines for breast-conserving surgery in patients with ductal carcinoma in situ // *Cancer Rep.* – 2022. – Vol. 5. – Art. no. 1502. <https://doi.org/10.1002/cnr.21502>
- Tyagi N.K., Dhesy-Thind S. Clinical practice guidelines in breast cancer // *Curr. Oncol.* – 2018. – Vol. 25. – P. 151-160. <https://doi.org/10.3747/co.25.3729>
- Shah C., Hobbs B.P., Vicini F., Al-Hilli Z., Manyam B.V., Verma V., Jia X., Goldstein N., Recht A. The Diminishing Impact of Margin Definitions and Width on Local Recurrence Rates following Breast-Conserving Therapy for Early-Stage Invasive Cancer: A Meta-Analysis // *Am. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 27. – P. 4628-4636. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08878-9>
- Bundred N.J., Bundred J.R., Cutress R.I., Dodwell D. Width of excision margins after breast conserving surgery for invasive breast cancer and distant recurrence and survival // *Clin. Res.* – 2022. – Vol. 378. – Art. no. 2077. <https://doi.org/10.1136/bmj.o2077>
- Cuzick J., Sestak I., Pinder SE, Ellis I.O., Forsyth S., Bundred N.J., Forbes J.F., Bishop H., Fentiman I.S., George W.D. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12(1). – P. 21-29. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70266-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70266-7)
- Esgueva A.J., Sobrido C., Diaz-Botero S., Diez-Uriel E., Iscar T., De Miguel V., Regojo, A., Rubio I. T. Intraoperative ultrasound margin evaluation as a tool to reduce positive superficial margins in nipple and skin sparing mastectomy in breast cancer patients // *J ESJO.* – 2023. – Vol. 49(11). – Art. no. 107049. <https://doi.org/10.1016/j.ejsjo.2023.107049>
- Schnitt S.J., Moran M.S., Giuliano A.E. Lumpectomy Margins for Invasive Breast Cancer and Ductal Carcinoma in Situ: Current Guideline Recommendations // *JCO.* – 2020. – Vol. 38(20). – P. 2240-2245. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03213>
- Iwai Y., Prigoff, J.G., Sun L., Wiechmann, L., Taback B., Rao R., Ugras, S.K. Shaves off the Cavity or Specimen in Lumpectomy for Breast Cancer // *J. Surg. Res.* – 2022. – Vol. 277. – P. 296-302. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2022.04.027>
- DeStefano L.M., Coffua L., Wilson E., Tchou J., Shulman L.N., Feldman M., Brooks A., Sataloff, D., Fisher C.S. Risk factors for the presence

of residual disease in women after partial mastectomy for invasive breast cancer: A single institution experience // *Surg. Oncol.* – 2021. – Vol. 37. – Art. no. 101608. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101608>

27. Lin J., Lin K.J., Wang Y.F., Huang L.H., Chen S.L., Chen D.R. Association of surgical margins with local recurrence in patients undergoing breast-conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy // *BMC cancer.* – 2020. – Vol. 20(1). – Art. no. 451. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-06955-6>

28. Wimmer K., Bolliger M., Bago-Horvath Z., Steger G., Kauer-Dorner D., Helfgott R., Gruber C., Moifar F., Mittlböck M., Fitzal F. Impact of Surgical Margins in Breast Cancer After Preoperative Systemic Chemotherapy on Local Recurrence and Survival // *Ann. Surg. Oncol.* – 2020. – Vol. 27(5). – P. 1700-1707. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08089-x>

29. Kim H., Kim T.G., Park B., Kim J., Jun S.Y., Lee J. H., Choi H. J., Jung C. S., Lee H. W., Lee, J.S., Nam, H. Y., Shin S., Kim S.M., Kim H. Tailored radiation dose according to margin width for patients with ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14(1). – Art. no. 300. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50840-8>

30. Ayandipo O.O., Adepoju O.J., Ogun G.O., Afuwape O.O., Sonoye O.Y., Ulasi I. B. Axillary nodal metastasis and resection margins as predictors of Loco Regional Recurrence in Breast Cancer Patients // *African Health Sci.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 115-124. <https://doi.org/10.4314/ahs.v22i1.15>

31. Tran-Harding K., Shi Q., Gibbs R., Szabunio M., Wang X. Evaluation of Margin Status of a Breast Lumpectomy Specimen: What the Radiologist Should Know // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* – 2019. – Vol. 48(6). – P. 599-604. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2018.10.001>

32. Mansilla-Polo M., Ruiz-Merino G., Marín-Rodríguez P., Iborra-Lacal E., Guzmán-Aroca F.M., Servet Pérez de Lema C., Marín-Hernández C., Polo-García L., Piñero-Madróna A. Cavity shaving for invasive breast cancer conservative surgery: Reduced specimen volume and margin positive rates // *Surg. Oncol.* – 2021. – Vol. 38. – Art. no. 101632. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101632>

33. Hotsiniller W.J., Everett A.S., Richman J.S., Parker C., Boggs D.H. Rates of margin positive resection with breast conservation for invasive breast cancer using the NCDB // *Breast.* – 2021. – Vol. 60. – P. 86-89. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.08.012>

34. Brouwer P.A., Ruers T.J. M. Tumor Resection Margin Definitions in Breast-Conserving Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of the Current Literature // *Clin. Breast Cancer.* – 2018. – Vol. 18(4). – P. 595-600. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.04.004>

35. Hasan M.T., Hamouda M., Khnashab M.K.E., Elshohry A.B., Elghamry A.M., Hassan O.A., Fayoud A.M., Hafez A.H., Al-Kafarna M., Hagrass A.I., Rabea R.K., Gbreel M. I. Oncoplastic versus conventional breast-conserving surgery in breast cancer: a pooled analysis of 6941 female patients // *Breast cancer.* – 2023. – Vol. 30(2). – P. 200-214. <https://doi.org/10.1007/s12282-022-01430-5>

36. Balasundaram G., Krafft C., Zhang R., Dev K.Bi.R., Moothanchery M., Popp J., Olivo, M. Biophotonic technologies for assessment of breast tumor surgical margins – A review // *J. Biophotonics.* – 2021. – Vol. 14. – Art. no. e202000280. <https://doi.org/10.1002/jbio.202000280>

37. Gommers J.J., Duijm L.E.M., Bult P., Strobbe L.J. A., Kuipers, T.P., Hooijen M.J.H., Mann R.M., Voogd A.C. The Impact of Preoperative Breast MRI on Surgical Margin Status in Breast Cancer Patients Recalled at Biennial Screening Mammography: An Observational Cohort Study // *Ann. Surg. Oncol.* – 2021. – Vol. 28(11). – P. 5929-5938. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09868-1>

38. To T., Lu T., Jorns J.M., Patton M., Schmidt T.G., Yen T., Yu B., Ye D.H. Deep learning classification of deep ultraviolet fluorescence images toward intra-operative margin assessment in breast cancer // *Front. Oncol.* – 2023. – Vol. 13. – Art. no. 1179025. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1179025>

39. Gong P., Chin S.L., Allen W.M., Ballal H., Anstie, J.D., Chin L., Ismail H.M., Zilkens R., Lakhiani D.D., McCarthy M., Fang Q., Firth D., Newman K., Thomas C., Li J., Sanderson R.W., Foo K.Y., Yeomans C., Dessauvagie B.F., Latham B., Kennedy B.F. Quantitative Micro-Elastography Enables In Vivo Detection of Residual Cancer in the Surgical Cavity during Breast-Conserving Surgery // *Cancer Res.* – 2022. – Vol. 82(21). – P. 4093-4104. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-22-0578>

40. Streeter S.S., Zuurbier R.A., diFlorio-Alexander R.M., Hansberry M.T., Maloney B.W., Pogue B.W., Wells W.A., Paulsen K.D., Barth R.J. Breast-Conserving Surgery Margin Guidance Using Micro-Computed Tomography: Challenges When Imaging Radiodense Resection Specimens // *Ann. Surg. Oncol.* – 2023. – Vol. 30(7). – P. 4097-4108. <https://doi.org/10.1245/s10434-023-13364-z>

41. DiCorpo D., Tiwari A., Tang R., Griffin M., Aftreth O., Bautista P., Hughes K., Gershenfeld N., Michaelson J. The role of Micro-CT in imaging breast cancer specimens // *Breast cancer Res. Treat.* – 2020. – Vol. 180(2). – P. 343-357. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05547-z>

42. Paul K., Razmi S., Pockaj B.A., Ladani L., Stromer J. Finite Element Modeling of Quantitative Ultrasound Analysis of the Surgical Margin of Breast Tumor // *Tomography.* – 2022. – Vol. 8(2). – P. 570-584. <https://doi.org/10.3390/tomography8020047>

43. Wang Y., Jiao W., Yin Z., Zhao W., Zhao K., Zhou Y., Fang R., Dong B., Chen B., Wang Z. Application of near-infrared fluorescence imaging in the accurate assessment of surgical margins during breast-conserving surgery // *World journal of surgical oncology.* – 2022. – Vol. 20(1). – P. 357. <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02827-4>

44. Ueo H., Minoura I., Ueo H., Gamachi A., Kai Y., Kubota Y., Doi T., Yamaguchi M., Yamashita T., Tsuda H., Moriya T., Yamaguchi R., Kozuka Y., Sasaki T., Masuda T., Urano Y., Mori M., Mimori K. Development of an intraoperative breast cancer margin assessment method using quantitative fluorescence measurements // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – Art. no. 8520. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12614-6>

## АНДАТПА

### СҮТ БЕЗІ ОНЫРЫН ЕМДЕУДЕГІ РЕЗЕКЦИЯ ЖИЕГІНІҢ МАҢЫЗЫ: ӘДБИЕТКЕ ШОЛУ

Е.М. Құланбаев<sup>1</sup>, А.К. Джаскипбаева<sup>2,3</sup>, Ж.К. Маюкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>«Клиника МИПО» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Сүт безі қатерлі ісігін емдеудегі оңтайлы хирургиялық тәсілдер қайталану қаупін азайтуға және өмір сүруді жақсартуға бағытталған қазіргі онкология үшін өте маңызды. Осы әдебиеттерге шолу сүт безі онырын хирургиялық емдеуде резекция жиегінің маңыздылығын талдайды. Ол резекция аймағының клиникалық маңыздылығы, оның қайталану қаупі мен өмір сүру деңгейіне әсері және азғаны сақтау операцияларындағы ролі туралы білімді жүйелейтін ғылыми жарияланымдарды кең талдауды қамтиды.

**Зерттеудің мақсаты** – сүт безі қатерлі ісігін хирургиялық емдеуде резекция жиегінің мәнін бағалау.

**Әдістері:** Зерттеу әдістемесі PubMed, Web of Science, Scopus және Cochrane Library сияқты электрондық деректер базаларында, сондай-ақ Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылыми репозиторийлері мен деректер базаларында жүйелі іздеуді қамтиды. Бұл тәсіл шолуда маңызды отандық зерттеулерді қамтуға мүмкіндік береді. Іздеу "сүт безі қатерлі ісігі", "резекция шеті", "азғаны сақтау операциясы", "Брест қатерлі ісігі", "қалпына келтіру маржасы", "маржаның ені", "Брест қатерлі ісігін қалпына келтіру", "Брест-консервация хирургиясы" және "мастектомия" сияқты түйінді сөздер мен сөз тіркестерін қолдану арқылы жүзеге асырылды.

**Нәтижелері:** резекция жиегін анықтау сүт безі қатерлі ісігін сәтті хирургиялық емдеуде шешуші рөл атқарады. Зерттеулер көрсеткендей, ісіктің молекулалық кіші түрі сүт безін сақтайтын терапиядан өтіп жатқан науқастарда хирургиялық жиектердің күйін анықтамайды. Науқастың клиникалық ұсыныстары мен ерекшеліктерін ескере отырып анықталған резекция жиегінің бар-бабар ені барлық ісік жасушаларын алып тастау ықтималдығын арттырады, бұл қайталану қаупін азайтады және ұзақ мерзімді ремиссия мүмкіндігін арттырады.

**Қорытынды:** Сүт безі қатерлі ісігін емдеудегі резекция жиегінің маңызы белсенді зерттеулер мен пікірталастардың тақырыбы болып қала береді. Деректер көп болғанымен, резекция жиегінің оңтайлы еніне және оның рецидивтер мен өмір сүруге әсеріне қатысты қайшылықтар әлі де бар. Зерттеулердің көпшілігі жергілікті қайталану қаупін азайту үшін резекция жиегінің жеткілікті енінің маңыздылығын растайды, әсіресе орган сақтайтын операцияларда. Интраоперациялық бейнелеу сияқты заманауи инновациялық әдістер және сүт безі қатерлі ісігінің молекулалық биологиясы мен генетикасындағы жетістіктер резекция жиегін анықтауды жақсартуға көмектеседі.

**Түйінді сөздер:** онкология, хирургия, аззаны сақтайтын хирургия, рецидив, мастэктомия.

---

**ABSTRACT****THE IMPORTANCE OF THE RESECTION EDGE IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER:  
A LITERARY REVIEW**

**E.M. Kulanbaev<sup>1</sup>, A.K. Dzhaqipbaeva<sup>2,3</sup>, Zh.K. Maikova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>«MIPO Clinic» LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NPJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Optimal surgical approaches in the treatment of breast cancer are essential for modern oncology, aiming to reduce the risk of recurrence and improve survival. This literature review analyzes the importance of edge resection in surgical breast cancer treatment. It includes an extensive analysis of scientific publications, systematizing knowledge about the clinical significance of the resection margin, its impact on recurrence risk and survival, and its role in organ-preserving operations.

**The study aimed to** evaluate the significance of the resection margin in the surgical treatment of breast cancer.

**Methods:** The research methodology included a systematic search in electronic databases, including PubMed, Web of Science, Scopus, and Cochrane Library, as well as in national scientific repositories and databases of the Republic of Kazakhstan. This approach made it possible to cover significant domestic research in the review. The search was performed using keywords and phrases including “breast cancer,” “edge of resection,” “organ-preserving surgery,” “breast cancer,” “resection margin,” “margin width,” “breast cancer recurrence,” “breast-preserving surgery” and “mastectomy.”

**Results:** The definition of the resection edge plays a key role in the successful surgical treatment of breast cancer. Studies show that the molecular subtype of the tumor does not determine the status of surgical margins in patients undergoing breast preservation therapy. An adequate width of the resection margin, determined by considering clinical recommendations and patient characteristics, increases the likelihood of removing all tumor cells, reducing the risk of recurrence and increasing the chances of long-term remission.

**Conclusion:** The importance of the resection margin in the treatment of breast cancer remains the subject of active research and discussion. Although there is much data, there are still contradictions regarding the optimal width of the resection margin and its effect on recurrence and survival. Most studies confirm the importance of adequate resection margin width to reduce the risk of local recurrence, especially during organ-preserving operations. Modern innovative methods such as intraoperative imaging and advances in molecular biology and genetics of breast cancer help to improve the definition of the resection edge.

**Keywords:** oncology, surgery, organ-preserving surgery, relapse, mastectomy.

---

**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 – Куланбаев Е.М.; научный дизайн – Джакипбаева А.К.; исполнение заявленного научного исследования – Маюкова Ж.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Джакипбаева А.К., Куланбаев Е.М.; создание научной статьи – Куланбаев Е.М., Джакипбаева А.К., Маюкова Ж.К.

**Сведения об авторах:**

**Куланбаев Е.М. (корреспондирующий автор)** – онколог-маммолог, ТОО «Клиника МИПО», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77014188773, e-mail: Edildocor@mail.ru, ORCID ID: 0009-0007-0382-1049;

**Джакипбаева А.К.** – к.м.н., доцент кафедры онкологии им. С.Н. Нугманова, НАО «Каззахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», доцент ЦПУ АО «Каззахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013672078, e-mail: atkan1@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3221-9758;

**Маюкова Ж.К.** – резидент-онколог НАО «Каззахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87769126658, e-mail: maikova.zhanara@icloud.com, ORCID ID: 0009-0009-6458-0802.

**Адрес для корреспонденции:** Куланбаев Е.М, ТОО «Клиника МИПО», Торайгырова, 49/1, Алматы 050043, Республика Казахстан.

# ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДТИПОВ РАКА ПИЩЕВОДА, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ТЕНДЕНЦИЙ И СВЯЗАННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Б. ТУЛЯЕВА<sup>1</sup>, М.А. АЙТМАГАМБЕТОВА<sup>1</sup>, В.В. БЕГУНОВ<sup>1</sup>, Н. М. АБДИНАГИЕВА<sup>1</sup>,  
М.Б. ЖАНБЫРОВА<sup>1</sup>, Г.С. НАЗАРБЕКОВА<sup>1</sup>, Б.Ш. ҚУАТОВА<sup>1</sup>, А.Е. ІЗТУРГАНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак пищевода представляют собой значительную проблему в области здравоохранения во многих странах мира. Развитие рака пищевода – это многофакторный процесс, связанный с различными факторами риска. Было выявлено множество исследований, в которых изучались различные этиологические факторы, включая генетические, диетические, инфекции, здоровье полости рта, фоновые заболевания.

Данный литературный обзор описывает эпидемиологию рака пищевода и оценки установленных и возможных факторов риска по отдельным гистологическим подтипам, такими как плоскоклеточный рак и аденокарцинома.

**Цель исследования** – проведение всестороннего эпидемиологического обследования, сосредоточенного на взаимосвязи между факторами риска и генетической чувствительности при развитии рака пищевода, с особым акцентом на отдельные гистопатологические подтипы.

**Методы:** Проведен поиск научных публикаций в следующих базах данных: PubMed, Medline, Cochrane Lab при помощи научной поисковой системы Google Scholar. В обзор были включены исследования, посвященные эпидемиологии и изучения связи между факторами риска рака пищевода. В анализ вошли публикации на английском языке с четко сформулированными выводами, за исключением отчетов о случаях и сериях случаев, редакционных статей и тезисов конференций. Глубина поиска – 10 лет. Всего было найдено 462 источника, включено в анализ 45 научных публикаций.

**Результаты:** Исследования показывают, что некоторые факторы повышают чувствительность к раку пищевода, в том числе курение, алкоголь, потребление наркотических веществ, потребление горячих пищевых продуктов и напитков, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ожирение, атрофия желудка, плохая оральная гигиена, изменения в микробиоте пищевода, субоптимальные диеты, вирусные и бактериальные инфекции и другие. Кроме того, мутационные профили раковых клеток пищевода обнаружили частые мутации, такие как TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, NOTCH.

**Заключение:** Патогенез рака плоскоклеточной карциномы проявляет многофакторные свойства, с множеством признанных факторов риска, способствующих его возникновению. Напротив, этиология аденокарциномы рака пищевода остается относительно изученной, требуя постоянных исследовательских усилий по выявлению ее фундаментальных причинных механизмов.

**Ключевые слова:** эпидемиология, факторы риска, генетика рака пищевода, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома пищевода.

**Введение:** В 2020 году рак пищевода занимал 7-е место в структуре онкологической заболеваемости (604 000 новых случаев) и 6-е место по смертности (544 000 смертей) [1]. Сравнивая данные GLOBOCAN 2020 и GLOBOCAN 2022, мы обнаружили увеличение заболеваемости и смертности от рака пищевода (данные за 2022 год представлены ниже).

Различают два основных гистологических типов данного заболевания – плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома. В западных странах преобладает аденокарцинома [2], в то время как в Азии, Восточной Европе и Африке превалирует плоскоклеточная карцинома, составляя 90% случаев карциномы пищевода [3].

Рак пищевода представляют собой значительную проблему в области здравоохранения и здоровья населения во многих частях мира. Развитие рака пищевода – это многофакторный процесс, связанный с различными факторами риска. Было выявлено множество исследований, в которых изучались различные этиологические факторы, включая генетические, диетиче-

ские, инфекции, здоровье полости рта, фоновые заболевания.

В статье кратко рассмотрена эпидемиология рака пищевода и приведен обзор подтвержденных и возможных факторов риска возникновения рака пищевода по отдельным гистопатологическим подтипам.

**Цель исследования** – проведение всестороннего эпидемиологического обследования, сосредоточенного на взаимосвязи между факторами риска и генетической чувствительности при развитии рака пищевода, с особым акцентом на отдельные гистопатологические подтипы.

**Методы:** Проведен поиск научных публикаций в следующих базах данных: PubMed, Medline, Cochrane Lab при помощи научной поисковой системы Google Scholar. В обзор были включены исследования, посвященные эпидемиологии и изучения связи между факторами риска рака пищевода. В анализ вошли публикации на английском языке с четко сформулированными выводами, за исключением отчетов о случаях и сериях

случаев, редакционных статей и тезисов конференций. Глубина поиска – 10 лет. Всего было найдено 462 источника, включено в анализ 45 научных публикаций.

**Результаты:** Согласно статистике Globocan a 2022 год, рак пищевода занимает 11-е место в мире по распространенности, с приблизительно 511 054 случаями за год, а также занимает седьмое место в мире по уровню смертности, с общей численностью зарегистрированных смертей 445,391 за год [4]. В 2022 году на уровне стран наивысшие стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости раком пищевода были зарегистрированы в Бангладеш (16,0 на 100 000 человек в год) и Уганде (13,2 на 100 000 человек в год). Самый низкий показатель, стандартизованный по возрасту в мире, был в Республике Конго (0,43 на 100 000 человек в год). В разбивке по континентам высокие стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости раком пищевода в мире были зарегистрированы в Азии (164,4), Африке (132,3), Северной Америке (364,7) и Европе (280) [10].

В Республике Казахстан в 2022 году было верифицировано 36,225 случаев рака пищевода, включая 16,947 у мужчин и 19,278 у женщин. От данного заболевания

скончались 20,686 пациентов, в том числе 11,365 мужчин и 9,321 женщина [5]. Отмечаются значительные различия в частоте встречаемости рака пищевода между различными группами населения [6-9].

Плоскоклеточный рак пищевода и аденокарцинома пищевода являются двумя основными гистологическими типами рака пищевода с различными эпидемиологическими и клиническими особенностями. Во всем мире плоскоклеточный рак является наиболее распространенным подтипом рака пищевода, на долю которого приходится 80 % случаев [11]. Напротив, аденокарцинома пищевода (20%) является наиболее распространенным подтипом среди белого населения развитых стран и, как правило, возникает в дистальном отделе пищевода [11].

Факторы риска различаются между плоскоклеточной карциномой пищевода и аденокарциномой пищевода. Плоскоклеточная карцинома – это многофакторное заболевание с длинным списком предполагаемых факторов риска, в то время как аденокарцинома имеет гораздо меньше установленных факторов риска [12].

Краткое описание этих факторов риска представлено ниже в таблице 1.

**Таблица 1 – Факторы риска развития рака пищевода в зависимости от гистологических типов (адаптировано по [12])**

Фактор	Плоскоклеточная карцинома	Коэффициент влияния на уровень риска	Аденокарцинома	Коэффициент влияния на уровень риска	Ссылки
Курение	Сильная взаимосвязь	Увеличение в 3-9 раз	Умеренно выраженная зависимость	Увеличение в 2-3 раза	13-14
Алкоголь	Сильная взаимосвязь	Увеличение в 5 раз	Связь отсутствует.	-	15-17
Опиум	Умеренная связь	Увеличение в 1,6-2 раза	Нет данных	-	18-19
Потребление напитков температурой $\geq 65^{\circ}\text{C}$ классифицировано как «возможно канцерогенное для человека»	Умеренная связь	Увеличение в 2-3 раза	Связь отсутствует.	-	20-22
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Сильная взаимосвязь	Увеличение в 5-9 раз	Связь отсутствует.	-	23-24
Индекс массы тела	Связь от слабой до средней степени интенсивности	Снижение на 30%	От легкой до средней степени корреляции	Увеличение в 1,5-2 раза	25
Атрофия желудка	Умеренно выраженная связь	Увеличение в 2 раза	Связь отсутствует.		26-27
Ухудшение гигиены полости рта	<ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие регулярной чистки зубов связано с умеренным повышением риска.</li> <li>Потеря зубов демонстрирует связь от легкой до умеренной степени.</li> <li>Пародонтит также ассоциируется с повышенным риском, но в меньшей степени (на 40%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Увеличение в 2 раза</li> <li>Увеличение на 30-100%</li> <li>Увеличение на 40%</li> </ul>	Статистически значимая корреляция между потерей зубов и пародонтом, с одной стороны, и повышенным риском развития аденокарциномы пищевода с другой.	Потеря зубов ассоциируется с ростом риска в 1,3-2 раза, а пародонтит – в 1,4 раза.	28-30
Микробиологические свойства	Структура уникальных бактериальных популяций полости рта и пищевода, а также снижение видового богатства микрофлоры в этих областях могут быть связаны	Возможное влияние	Изменение состава грамотрицательной микрофлоры пищевода может способствовать развитию пищевода Барретта, предшествующего аденокарциноме.	Возможное увеличение риска	31-32
Режим питания	<ul style="list-style-type: none"> <li>Высокое качество рациона питания.</li> <li>Приверженность вегетарианским режимам питания, таким как средиземноморская диета.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение риска</li> <li>Снижение риска</li> </ul>	Следование рекомендациям по питанию, физической активности и мониторинг ИМТ минимизируют риск развития рака пищевода.	Уменьшение риска	33-34

Введение определенных продуктов питания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Чрезмерное потребление консервированных овощей связано с умеренным увеличением риска.</li> <li>• Повышенное потребление красного и переработанного мяса связано со слабой, но статистически значимой корреляцией.</li> <li>• Повышенное потребление фруктов и овощей сильно снижает риск.</li> <li>• Повышенное потребление углеводов значительно снижает риск.</li> <li>• Потребление птицы и рыбы даёт непоследовательные результаты.</li> <li>• Потребление пищевых жиров и молочных продуктов.</li> </ul>	<p>Увеличение в 2 раза</p> <p>Увеличение на 30-70%</p> <p>Снижение на 45%</p> <p>Снижение на 40%</p> <p>Связь не установлена</p> <p>Связь не установлена</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Повышенное потребление фруктов и овощей</li> <li>• Повышенное потребление красного и переработанного мяса</li> <li>• Повышенное потребление углеводов</li> <li>• Повышенное потребление птицы и рыбы</li> <li>• Повышенное потребление молочных продуктов</li> </ul>	<p>Снижение на 25%</p> <p>Увеличение на 30-70%</p> <p>Снижение на 40%</p> <p>Связь не установлена</p> <p>Неизвестно</p>	35-40
Вирусная инфекция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие достоверной связи между большинством подтипов вируса папилломы человека (ВПЧ) и возникновением рака пищевода. Некоторые редкие подтипы ВПЧ могут быть связаны с повышенным риском.</li> <li>• Данные о взаимосвязи других вирусов с развитием рака пищевода противоречивы и требуют дальнейшего изучения.</li> </ul>	-	Отсутствие корреляции.	-	41
Бактериальная инфекция	Бактерия <i>Helicobacter pylori</i>	Снижение на 50%	Отсутствие корреляции.	-	42

Несмотря на инициативное исследование роли генетических факторов в развитии и прогнозировании рака пищевода, наши знания в этой области остаются недостаточными. В отличие от некоторых других злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта, таких как колоректальный рак, для рака пищевода не установлен однозначный путь онтогенеза опухоли.

Недавно исследовательская сеть Cancer Genome Atlas опубликовала результаты комплексного геномного анализа карциномы пищевода. Проведенный анализ метилирования ДНК, экспрессии мРНК и профилей транскрипции однозначно выявил существенные различия между плоскоклеточным раком и аденокарциномой пищевода, подтвердив их принадлежность к двум различным типам опухолей. На уровне экспрессии генов у аденокарциномы обнаружено усиление сигнализации E-кадгерина и активация путей ARF6 и FOXA посредством модуляции E-кадгерина. Плоскоклеточная карцинома характеризуется повышенной активностью путей Wnt, синдекана и  $\beta$ 3, играющих ключевую роль в процессах дифференциации клеток. Анализ мутационного профиля подтвердил частые мутации TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, NOTCH1 и TGFBR2 в плоскоклеточной карциноме пищевода, в то время как при аденокарциноме пищевода подтверждены повторные мутации TP53, CDKN2A, ARID1A, SMAD4 и ERBB2 [43].

В таблице 2 представлены разнообразные генетические аномалии, ассоциированные с развитием рака пищевода.

**Таблица 2 – Обзор генетических аномалий, возникающих при раке пищевода [44]**

Аномалия генов	Плоскоклеточная карцинома	Аденокарцинома
Клеточный цикл	90%	86%
Аномалия RTK	59%	76%
Дифференциация клеток	57%	42%
Ремоделирование хроматина	36%	22%

Исследование молекулярных аномалий рака пищевода выявило сходство с опухолями соседних анатомических областей. Так, аденокарцинома пищевода демонстрирует схожие молекулярные характеристики с аденокарциномой желудка, а плоскоклеточная карцинома пищевода обнаруживает значительное сходство с плоскоклеточной карциномой головы и шеи [44].

**Обсуждение:** В настоящем обзоре проанализированы современные представления об эпидемиологии, предрасполагающих и возможных факторах риска развития рака пищевода, распределенные по основным гистологическим подтипам заболевания. Выявленные факторы риска были классифицированы по категориям: генетические предрасположенности, диетические и пищевые привычки, сопутствующие заболевания,

инфекции, состав микробиома, метаболические нарушения и другие факторы. Важно отметить, что в доступной литературе отсутствуют данные о взаимосвязи этих факторов риска с прогнозом заболевания. Для подтверждения выявленных результатов и уточнения их влияния на биологию опухоли необходимы дополнительные исследования.

Недавние успехи в молекулярном анализе рака пищевода убедительно доказали, что аденокарцинома и плоскоклеточная карцинома представляют собой генетически и биологически различные онкологические заболевания. Выявленные специфические генетические аномалии указывают на различия в физиологических механизмах развития этих опухолей, что требует разработки индивидуальных терапевтических подходов.

Важно отметить, что молекулярный профиль аденокарциномы пищевода демонстрирует сходство с хромосомной нестабильностью, характерной для рака желудка. Тем не менее, плоскоклеточная карцинома пищевода демонстрирует генетическую аналогичность с другими категориями злокачественных новообразований.

Проведенные исследования демонстрируют необходимость персонализированного лечения каждого гистологического подтипа рака пищевода и их отдельного рассмотрения в клинических исследованиях. Это особенно важно учитывать при изучении эффективности неоадьювантной, адьювантной и системной химиотерапии.

**Заключение:** Патогенез плоскоклеточной карциномы характеризуется многофакторностью с хорошо установленными факторами риска, способствующими её развитию. В отличие от неё, этиология аденокарциномы пищевода остаётся недостаточно изученной и требует продолжения исследований для выявления основных причинных механизмов.

#### 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. – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. Zaidi N., Kelly R.J. *The Management of Localized Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Western Approach* // *Chin. Clin. Oncol.* – 2017. – Vol. 6. – P. 46. <https://doi.org/10.21037/cco.2017.07.07>
3. Gabada R., Athawale V. *Comprehensive Rehabilitation Strategies in Esophageal Cancer: A Case Report of Enhancing Recovery and Quality of Life* // *Cureus.* – 2024. – Vol. 9;16(4):e57893. <https://doi.org/10.7759/cureus.57893>. PMID: 38725790; PMCID: PMC11079694.
4. International Agency for Research on Cancer. *Global Cancer Observatory. Cancer Today. Globocan 2022. Oesophagus.* Дата доступа: 20.08.2024. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/6-oesophagus-fact-sheet.pdf>
5. International Agency for Research on Cancer. *Global Cancer Observatory. Cancer Today. Globocan 2022. Kazakhstan.* Дата доступа: 02.07.2024. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/398-kazakhstan-fact-sheet.pdf>
6. Li M., Park J.Y., Sheikh M., Kayamba V., Rumgay H., Jenab M., Narh C.T., Abedi-Ardekani B., Morgan E., de Martel C., McCormack V., Arnold M. *Population-based investigation of common and deviating patterns of gastric cancer and oesophageal cancer incidence across populations and time* // *Gut.* – 2023. – Vol. 72(5). – P. 846-854. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328233>
7. GBD. *Oesophageal Cancer Collaborators The Global, Regional, and National Burden of Oesophageal Cancer and Its Attributable Risk Factors in 195 Countries and Territories, 1990-2017: A Systematic Analysis*

*for the Global Burden of Disease Study 2017* // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 582-597. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30007-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30007-8)

8. Yousefi M., Sharifi-Esfahani M., Pourgholam-Amiji N. *Esophageal Cancer in the World: Incidence, Mortality and Risk Factors* // *Biomed. Res. Ther.* – 2018. – Vol. 5. – P. 2504-2517. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v5i7.460>

9. Wang B., He F., Hu Y., Wang Q., Wang D., Sha Y., Wu J. *Cancer incidence and mortality and risk factors in member countries of the " Belt and Road " initiative* // *BMC Cancer.* – 2022. – Vol. 22(1). – P. 582. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09657-3>

10. International Agency for Research on Cancer. *Cancer Today. Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022. Oesophagus.* 02.07.2024. <https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/maps-he-atmap?mode=population&cancers=6>

11. Uhlhepp D.J., Then E.O., Sunkara T., Gaduputi V. *Epidemiology of Esophageal Cancer: Update in Global Trends, Etiology and Risk Factors* // *Clin. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 13. – P. 1010-1021. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01237-x>

12. Sheikh M., Roshandel G., McCormack V., Malekzadeh R. *Current Status and Future Prospects for Esophageal Cancer* // *Cancers (Basel).* – 2023. – Vol. 15(3). – Art. no. 765. <https://doi.org/10.3390/cancers15030765>

13. Gupta S., Gupta R., Sinha D.N., Mehrotra R. *Relationship between Type of Smokeless Tobacco & Risk of Cancer: A Systematic Review* // *Indian J. Med. Res.* – 2018. – Vol. 148. – P. 56-76. [https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR\\_2023\\_17](https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2023_17)

14. Wang S.-M., Katki H.A., Graubard B.I., Kahle L.L., Chaturvedi A., Matthews C.E., Freedman N.D., Abnet C.C. *Population Attributable Risks of Subtypes of Esophageal and Gastric Cancers in the United States* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 116. – P. 1844-1852. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001355>

15. Nucci D., Marino A., Realdon S., Nardi M., Fatigoni C., Gianfredi V. *Lifestyle, WCRF/AICR Recommendations, and Esophageal Adenocarcinoma Risk: A Systematic Review of the Literature* // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13:3525. doi: 10.3390/nu13103525.

16. Yu X., Chen J., Jiang W., Zhang D. *Alcohol, Alcoholic Beverages and Risk of Esophageal Cancer by Histological Type: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies* // *Alcohol. Alcohol.* – 2020. – Vol. 55. – P. 457-467. <https://doi.org/10.1093/alc/alca047>

17. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. *The Global Burden of Cancer Attributable to Risk Factors, 2010-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019* // *Lancet.* – 2022. – Vol. 400. – P. 563-591. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01438-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01438-6)

18. Moody S., Senkin S., Islam S.M.A., Wang J., Nasrollahzadeh D., Cortez Cardoso Penha R., Fitzgerald S., Bergstrom E.N., Atkins J., He Y., Khandekar A., Smith-Byrne K., Carreira C., Gaborieau V., Latimer C., Thomas E., Abnizova I., Bucciarelli P.E., Jones D., Teague J.W., Abedi-Ardekani B., Serra S., Scoazec J.Y., Saffar H., Azmoudeh-Ardalan F., Sotoudeh M., Nikmanesh A., Poustchi H., Niavarani A., Gharavi S., Eden M., Richman P., Campos L.S., Fitzgerald R.C., Ribeiro L.F., Soares-Lima S.C., Dzalalala C., Mmbaga B.T., Shibata T., Menya D., Goldstein A.M., Hu N., Malekzadeh R., Fazel A., McCormack V., McKay J., Perdomo S., Scelo G., Chanudet E., Humphreys L., Alexandrov L.B., Brennan P., Stratton M.R. *Mutational Signatures in Esophageal Squamous Cell Carcinoma from Eight Countries with Varying Incidence* // *Nat. Genet.* – 2021. – Vol. 53. – P. 1553-1563. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00928-6>

19. IARC Working Group on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. *Opium Consumption* // *IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans.* – Vol. 126. Lyon: IARC, 2021. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30611-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30611-2)

20. Kaimila B., Mulima G., Kajombo C., Salima A., Nietschke P., Pritchett N., Chen Y., Murphy G., Dawsey S.M., Gopal S., Phiri K.S., Abnet C.C. *Tobacco and Other Risk Factors for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in Lilongwe Malawi: Results from the Lilongwe Esophageal Cancer Case: Control Study* // *PLOS Glob. Public Health.* – 2022. – Vol. 2. – Art. no. e0000135. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000135>

21. Luo H., Ge H. *Hot Tea Consumption and Esophageal Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies* // *Front. Nutr.* – 2022. – Vol. 9. – Art. no. 831567. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.831567>

22. Islami F., Poustchi H., Pourshams A., Khoshnia M., Gharavi A., Kamangar F., Dawsey S.M., Abnet C.C., Brennan P., Sheikh M., Sotoudeh M., Nikmanesh A., Merat S., Etemadi A., Nasserji M., Nasserji M., Pharoah P.D., Ponder B.A., Day N.E., Jemal A., Boffetta P., Malekzadeh R. *A Prospective Study of Tea Drinking Temperature and Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma* // *Int. J. Cancer.* – 2020. – Vol. 146. – P. 18-25. <https://doi.org/10.1002/ijc.32220>

23. Eusebi L.H., Telese A., Cirotta G.G., Haidry R., Zagari R.M., Bazzoli F., Ford A.C. *Effect of Gastro-Esophageal Reflux Symptoms on the Risk of Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-Analysis* // *J.*

Gastroenterol. Hepatol. – 2022. – Vol. 37. – P. 1507-1516. <https://doi.org/10.1111/jgh.15902>

24. Tan J., Li L., Huang X., Yang C., Liang X., Zhao Y., Xie J., Chen R., Wang D., Xie S. Associations between Gastro-Oesophageal Reflux Disease and a Range of Diseases: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10. – Art. no. e038450. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038450>

25. Tian J., Zuo C., Liu G., Che P., Li G., Li X., Chen H. Cumulative Evidence for the Relationship between Body Mass Index and the Risk of Esophageal Cancer: An Updated Meta-Analysis with Evidence from 25 Observational Studies // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 35. – P. 730-743. <https://doi.org/10.1111/jgh.14917>

26. Ekheden I., Yang X., Chen H., Chen X., Yuan Z., Jin L., Lu M., Ye W. Associations Between Gastric Atrophy and Its Interaction With Poor Oral Health and the Risk for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High-Risk Region of China: A Population-Based Case-Control Study // *Am. J. Epidemiol.* – 2020. – Vol. 189. – P. 931-941. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz283>

27. Wang S.M., Freedman N.D., Katki H.A., Matthews C., Graubard B.I., Kahle L.L., Abnet C.C. Gastroesophageal Reflux Disease: A Risk Factor for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Squamous Cell Carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort // *Cancer*. – 2021. – Vol. 127. – P. 1871-1879. <https://doi.org/10.1002/cncr.33427>

28. Yano Y., Fan J.-H., Dawsey S.M., Qiao Y.-L., Abnet C.C. A Long-Term Follow-up Analysis of Associations between Tooth Loss and Multiple Cancers in the Linxian General Population Cohort // *J. Natl. Cancer Cent.* – 2021. – Vol. 1. – P. 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.jncc.2021.01.002>

29. Zhao R., Li X., Yang X., Zhang T., Lu M., Ye W., Jin L., Suo C., Chen X. Association of Esophageal Squamous Cell Carcinoma With the Interaction Between Poor Oral Health and Single Nucleotide Polymorphisms in Regulating Cell Cycles and Angiogenesis: A Case-Control Study in High-Incidence Chinese // *Cancer Control*. – 2022. – Vol. 29. – Art. no. 10732748221075812. <https://doi.org/10.1177/10732748221075812>

30. Buckle G.C., Mmbaga E.J., Paciorek A., Akoko L., Deardorff K., Mgisha W., Mushi B.P., Mwaiselage J., Hiatt R.A., Zhang L., et al. Risk Factors Associated With Early-Onset Esophageal Cancer in Tanzania // *JCO Glob. Oncol.* – 2022. – Vol. 8. – Art. no. e2100256. <https://doi.org/10.1200/GO.21.00256>

31. Yano Y., Etemadi A., Abnet C.C. Microbiome and Cancers of the Esophagus: A Review // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9. – Art. no. 1764. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9081764>

32. Zhao Q., Yang T., Yan Y., Zhang Y., Li Z., Wang Y., Yang J., Xia Y., Xiao H., Han H., Zhang C., Xue W., Zhao H., Chen H., Wang B. Alterations of Oral Microbiota in Chinese Patients With Esophageal Cancer // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. no. 541144. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.541144>

33. Qin X., Jia G., Zhou X., Yang Z. Diet and Esophageal Cancer Risk: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Observational Studies // *Adv. Nutr.* 2022. – Vol. 13. – P. 2207-2216. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac087>

34. Schulpen M., Peeters P.H., van den Brandt P.A. Mediterranean Diet Adherence and Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes in the Netherlands Cohort Study // *Gastric Cancer*. – 2019. – Vol. 22. – P. 663-674. <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00927-x>

35. Кайбышева В.О. Эпидемиология, факторы риска и профилактика рака пищевода // ЭФ. Гастронтерология. – 2012. – №6. – С. 29-33 [Kajbysheva V.O. Epidemiologiya, faktory riska i profilaktika raka pishhevoda // E'F. Gastroe'nterologiya. – 2012. – №6. – S. 29-33 (in Russ.)]. [https://umedp.ru/articles/epidemiologiya\\_factory\\_riska\\_i\\_profilaktika\\_raka\\_pishhevoda.html](https://umedp.ru/articles/epidemiologiya_factory_riska_i_profilaktika_raka_pishhevoda.html)

36. Ye X.-Y., Lai Y.-T., Song W.-P., Hu Y. The Research Progress on the Association between Dietary Habits and Esophageal Cancer: A Narrative Review // *Ann. Palliat. Med.* – 2021. – Vol. 10. – P. 6948-6956. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1467>

37. Zhao Z., Wang F., Chen D., Zhang C. Red and Processed Meat Consumption and Esophageal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin. Transl. Oncol.* 2020. – Vol. 22. – P. 532-545. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02157-0>

38. Tang Y.-X., Zhao W., Li J., Xie P., Wang S., Yan L., Xing X., Lu J., Tse L.-A., Wang H.-X., et al. Dietary Intake of Monounsaturated and Polyunsaturated Fatty Acids Is Related to the Reduced Risk of Esophageal Squamous Cell Carcinoma // *Lipids Health Dis.* – 2022. – Vol. 21. – Art. no. 25. <https://doi.org/10.1186/s12944-022-01624-y>

39. Xuan F., Li W., Guo X., Liu C. Dietary Carbohydrate Intake and the Risk of Esophageal Cancer: A Meta-Analysis // *Biosci. Rep.* – 2020. – Vol. 40. – Art. no. BSR20192576. <https://doi.org/10.1042/BSR20192576>

40. Друк И.В., Семенова Е.В., Логинова Е.Н., Кореннова О.Ю., Семенкин А.А., Лялюкова Е.А., Надей Е.В. Факторы риска развития онкопатологии // ЭУКГ. – 2022. – №9 (205). – С. 16-128 [Druk I.V., Semenova E.V., Loginova E.N., Korennova O.Yu., Seminkin A.A., Lyalyukova E.A., Nadej E.V. Faktory riska razvitiya onkopatologii // E'UKG. – 2022. – №9 (205). – S. 16-128 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-razvitiya-onkopatologii>

41. Rajendra S., Pavey D., McKay O., Merrett N., Gautam S.D. Human Papillomavirus Infection in Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Adenocarcinoma: A Concise Review // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2020. – Vol. 1482. – P. 36-48. <https://doi.org/10.1111/nyas.14509>

42. Du Y.-L., Duan R.-Q., Duan L.-P. Helicobacter Pylori Infection Is Associated with Reduced Risk of Barrett's Esophagus: A Meta-Analysis and Systematic Review // *BMC Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 21. – Art. no. 459. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02036-5>

43. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma // *Nature*. – 2017. – Vol. 541. – P. 169-175 <https://doi.org/10.1038/nature20805>

44. Liu W., Snell J., Jeck W. Liu W., Snell J., Jeck W. Hoadley K.A., Wilkerson M.D., Parker J.S., Patel N., Mlombe Y.B., Mulima G., Liomba N.G., Wolf L.L., Shores C.G., Gopal S., Sharpless N.E. Subtyping sub-Saharan esophageal squamous cell carcinoma by comprehensive molecular analysis // *J. Clin. Investig. Insight*. – 2016. – Vol. 1. – Art. no. e88755. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.88755>

## АНДАТПА

# ӨНЕШ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ГИСТОЛОГИЯЛЫҚ ТИПТЕРІН ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ ТЕНДЕНЦИЯЛАРЫН ЖӘНЕ ОНЫМЕН БАЙЛАНЫСТЫ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫН ЗЕРТТЕУ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.Б. Туляева<sup>1</sup>, М.А. Айтмагамбетова<sup>1</sup>, В.В. Безунов<sup>1</sup>, Н. М. Абдинагиева<sup>1</sup>, М.Б. Жанбырова<sup>1</sup>, Г.С. Назарбекова<sup>1</sup>, Б.Ш. Қуатова<sup>1</sup>, А.Е. Ізтурганова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі.** Өңеш қатерлі ісігі – әлемнің көптеген бөліктерінде денсаулық сақтаудың күрделі мәселесі болып табылады. Өңеш қатерлі ісігінің дамуы әртүрлі қауіп факторларымен байланысты көп факторлы процесс болып табылады. Әртүрлі этиологиялық факторларды, соның ішінде генетикалық, диеталық, инфекциялық, ауыз қуысының денсаулығын және онымен байланысты ауруларды талқылайтын көптеген зерттеулер жүргізілді.

Бұл қысқаша шолу қатерлі ісік эпидемиологиясына жан-жақты шолу жасайды және өңеш қатерлі ісігінің анықталған және күдікті қауіп факторларын нақты гистологиялық типтер бойынша бағалайды.

**Зерттеудің мақсаты** – бұл зерттеудің мақсаты өңеш қатерлі ісігінің дамуындағы қауіп факторлары мен генетикалық бейімділік арасындағы қарым-қатынасқа баса назар аударатын, екі түрлі гистологиялық субтиптерге ерекше назар аударатын, кешенді эпидемиологиялық зерттеу жүргізу болып табылады.

**Әдістері:** Әдебиеттерді шолу келесі мәліметтер базасындағы ғылыми жарияланымдарды іздеуді қамтыды: PubMed, Medline, Cochrane Lab, Google Scholar ғылыми іздеу жүйесін қолдану арқылы. Іздеу тереңдігі – 10 жыл.

Әдебиеттерге шолу мыналарды қамтиды: эпидемиология, өңеш қатерлі ісігінің қауіп факторларының байланысының күшін сипаттайтын және бағалайтын зерттеулер. Шолу тек ересектерге арналған барлық зерттеулерді, ағылшын тілдеріндегі жарияланымдарды, сондай-ақ нақты тұжырымдары бар басылымдарды қамтиды;

Шығарылу критерийлеріне жасағайлар сериясы, жасады туралы есептер, редакциялық мақалалар және конференция тезистері кірді. Барлығы 462 дереккөз табылып, талдауға 45 ғылыми жарияланым енгізілді.

**Нәтижелері:** Зерттеулер өңештің қатерлі ісігіне сезімталдықты бірнеше факторлардың жоғарылататынын көрсетеді, соның ішінде темекі тұтыну, алкогольді шамадан тыс тұтыну, опиоидтерді теріс пайдалану, ыстық тамақ пен сусындарды тұтыну, гастрозофагеальды рефлюкс ауруы, семіздік, асқазанның атрофиясы, ауыз қуысының гигиенасы нашар болуы, өңеш микробиотасының өзгеруі, субоптимальды емес диеталар, вирустық және бактериялық инфекциялар және т.б. Сонымен қатар, өңештің қатерлі ісік жасушаларының мутациялық профилдері TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, NOTCH қоса алғанда, арнайы гендерде жиі мутацияларды анықтады.

**Қорытынды:** Жалпақ жасушалық карцинома қатерлі ісігінің патогенезі оның пайда болуына ықпал ететін көптеген мойындалған қауіп факторларымен бірге көп факторлы қасиеттерді көрсетеді. Керісінше, өңеш қатерлі ісігінің аденокарциномасының этиологиясы салыстырмалы түрде белгісіз болып қала береді, бұл оның негізгі қоздырғыш механизмдерін анықтау үшін үздіксіз зерттеулерді қажет етеді.

**Түйінді сөздер:** жалпақ жасушалы карцинома, өңеш аденокарциномасы, эпидемиология, қауіп факторлары, өңеш обырының генетикасы.

---

 ABSTRACT

**INVESTIGATION OF ESOPHAGEAL CANCER SUBTYPES, EPIDEMIOLOGICAL TRENDS, AND ASSOCIATED RISK FACTORS: A LITERATURE REVIEW**

**A.B. Tulyaeva<sup>1</sup>, M.A. Aitmagambetova<sup>1</sup>, V.V. Begunov<sup>1</sup>, N.M. Abdinagieva<sup>1</sup>, M.B. Zhanbyrova<sup>1</sup>, G.S. Nazarbekova<sup>1</sup>, B.Sh. Kuatova<sup>1</sup>, A.E. Izturganova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University NJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Esophageal cancers represent a significant public health and health problem in many parts of the world. Esophageal cancer development is a multifactorial process associated with various risk factors. Many studies have been identified that have examined various etiologic factors, including genetics, diet, infections, oral health, and underlying diseases.

This brief review aims to provide a comprehensive survey of cancer epidemiology and a thorough assessment of established and suspected risk factors associated with esophageal cancer by distinct histological subtypes.

**The purpose was to study the relationship between risk factors and genetic susceptibility in the development of esophageal cancer, with particular emphasis on two distinct histopathological subtypes.**

**Methods:** The literature review included a search for scientific publications in the following databases: PubMed, Medline, and Cochrane Lab, using the scientific search engine Google Scholar. The search depth was 10 years.

The literature review included epidemiology studies describing and assessing the strength of the relationship between risk factors for esophageal cancer. The review included all studies only among adults, publications in English, as well as publications with clearly formulated conclusions;

The exclusion criteria were case series, case reports, editorials, and conference abstracts. Out of 462 sources found, 45 were included in the analysis.

**Results:** Studies show that several factors increase susceptibility to esophageal cancer, including tobacco use, excessive alcohol consumption, opioid abuse, hot food and beverage consumption, gastroesophageal reflux disease, obesity, gastric atrophy, poor oral hygiene, changes in esophageal microbiota, suboptimal diets, viral and bacterial infections, and others. In addition, mutational profiles of esophageal cancer cells have revealed frequent mutations in specific genes, including TP53, NFE2L2, MLL2, ZNF750, and NOTCH.

**Conclusion:** The pathogenesis of squamous cell carcinoma cancer exhibits multifactorial properties, with multiple recognized risk factors contributing to its occurrence. In contrast, the etiology of adenocarcinoma esophageal cancer remains relatively unknown, requiring ongoing research efforts to elucidate its fundamental causal mechanisms.

**Keywords:** squamous cell carcinoma, esophageal adenocarcinoma, epidemiology, risk factors, genetics of esophageal cancer.

---

**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 – Айтмагамбетова М.А., Туляева А.Б., Бегунов В.В.; научный дизайн – Айтмагамбетова М.А., Туляева А.Б., Бегунов В.В.; исполнение заявленного научного исследования – Туляева А.Б., Айтмагамбетова М.А., Бегунов В.В.; интерпретация заявленного научного исследования – Абдинагеева Н. М., Жанбырова М.Б., Назарбекова Г.С., Куатова Б.Ш., Izturganova A.E.

**Сведения об авторах:**

**Туляева А.Б.** – PhD, ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77016599861, e-mail: dekart\_85@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7149-0121;

**Айтмагамбетова М.А. (корреспондирующий автор)** – ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77026780057, e-mail: inzhumarzhan90@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-0346-5829;

**Бегунов В.В.** – Ассистент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77013317177, e-mail: v-begunov@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0009-3684-2698;

**Абдинагеева Н.М.** – резидент-гастроэнтеролог 1 курса НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77086968298, e-mail: naz\_91.09@mail.ru, ORCID ID: 0009-0007-0548-3602;

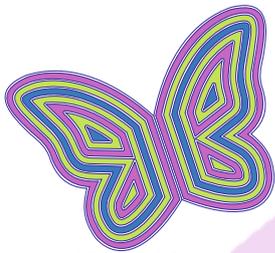
**Жанбырова М.Б.** – резидент-гастроэнтеролог 1 курса НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77788041608, e-mail: bekbolatovna.96@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-8102-3262;

**Назарбекова Г.С.** – резидент-гастроэнтеролог 1 курса НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77711838767, e-mail: nzgl.1993@icloud.com, ORCID ID: 0009-0000-4686-2093;

**Кuatova Б.Ш.** – резидент-гастроэнтеролог 1 курса НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77761809696, e-mail: balgyn.k@bk.ru, ORCID ID: 0009-0005-7755-353X;

**Izturganova A.E.** – резидент-гастроэнтеролог 1 курса НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77015921137, e-mail: arai.i\_93@mail.ru, ORCID ID: 0009-0005-8358-3612.

**Адрес для корреспонденции:** Айтмагамбетова М.А., НАО "ЗКМУ им. М. Оспанова", ул. Маресьева 68, Актобе 030019, Республика Казахстан.



**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](mailto:oncologykz@gmail.com), web: [www.oncology.kz](http://www.oncology.kz)

**Банковские реквизиты:**

IBAN (KZT): KZ526017131000056375

IBAN (USD): KZ406017131000054457

IBAN (EUR): KZ456017131000053785

IBAN (RUB): KZ636017131000057923

Алматинский Областной Филиал

Народного Банка Казахстана

БИК: HSBKZKX

Кбе-18

**Для спонсорских переводов:**

КНП-119



ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН КҮРЕСЕЙІК  
TOGETHER AGAINST CANCER  
ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ҚОҒАМДЫҚ ҚОРЫ • PUBLIC FUND • ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД

