

ISSN 1684-937X

ISSN (Online) 2521-6414

# ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

## №4 (74) 2024



### KazIOR

KAZAKH INSTITUTE OF ONCOLOGY  
AND RADIOLOGY

СТАТИСТИКА  
ДИАГНОСТИКА  
ЛЕЧЕНИЕ  
ОБЗОРЫ  
ЛЕКЦИИ  
МАСТЕР-КЛАССЫ





Kazakhstan  
Cancer  
Society

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



# ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

## №4 (74) 2024

DOI журнала 10.52532/2521-6414

DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2024-4-74-1-98

**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)  
**Семиглазова 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. Актюбе  
**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

**С.Н. Кулбаева, А.М. Зейнеабедын, Г.А. Тайтели, Ж.С. Кудайкулова, Л. Абзелбеккызы.** Анализ случаев рака шейки матки и распространённости вируса папилломы человека в Жамбылской области в 2021-2023 гг. .... 4

**Л.Ж. Оракбай, С.К. Карабалин, К.Б. Шегирбаева, А.Н. Адилханова, Ж.Б. Бейсенбинова, Э.И. Кусайынова, А.К. Текманова.** Алматы облысындағы ауыл тұрғындарының онкологиялық аурушаңдылығын эпидемиологиялық бағалау ..... 11

**Г.Е. Калдыгозова, Ж.С. Рысбанбетова, С.И. Тургунбаева, И.С. Саркулова, Т.М. Таукебай.** Шымкент қаласы бойынша ауыз қуысының қатерлі ісіктерімен сырқаттанушылықты талдау ..... 18

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**К.У. Батырбеков, А.А. Галиакбарова.** Эффективность эндоскопических исследований под седацией: опыт Национального Научного Онкологического Центра (Астана, Казахстан)..... 24

**М.Г. Булегенова, С.С. Салиева, А.А. Шерезданова, А. Дунаева.** Анализ экспрессии маркеров апоптоза на лимфоцитах периферической крови и бластных клетках при острых лейкозах у детей ..... 30

**Z. Vezirova, F. Guliyev, T. Musayev.** Impact of charlson comorbidity index on postoperative complications in elderly patients with high-risk prostate cancer..... 40

## ДИАГНОСТИКА

**А. Мухамеджан, А.С. Панина, Ж.С. Абдрасилова, А.А. Казыкенова, Д.Р. Кайдарова, Ж.М. Аманкулов.** Применение технологии искусственного интеллекта Lung Cancer CT при низкодозной компьютерной томографии для ранней диагностики рака легкого ..... 45

## ЛЕЧЕНИЕ

**А.М. Елеусизов, Б.О. Иманбеков, Р.Е. Кадырбаева, Б.Б. Алиева, М.М. Нурбаев.** Первый опыт проведения VATS бронхопластической лобэктомии ..... 51

**Д.А. Тулеуова.** Криотерапия базальноклеточного рака кожи ..... 57

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**Д.А. Тулеуова, Н.М. Молдаханова, А.М. Елекбаев, Г.А. Сыдыкова.** Непосредственные результаты хирургического лечения рака кожи лица III стадии заболевания: Клинический случай ..... 63

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**М.А. Айтмагамбетова, А.Б. Туляева, Н.М. Кереева, С.Ж. Ахметова, А.К. Койшыбаев, Г. Ж. Ессултанова.** Новые биомаркеры для раннего выявления и прогнозирования терапевтических подходов к раку желудка: Обзор литературы ..... 69

**А.Т. Аубакирова, С.Т. Габбасова, И.А. Перова, К.Т. Алимгазиева, А.Б. Сатбалдиева.** Роль моноклонального В-клеточного лимфоцитоза в прогнозировании лимфопролиферативных заболеваний: Обзор литературы ..... 77

**Ш.С. Нұралы, К.Т. Шакеев, Е.М. Тургунов, О.А. Пономарева, Н.А. Кабилдина, И.М. Омарова, А.В. Огизбаева.** Перспективы применения уровней внеклеточных нейтрофильных ловушек при колоректальном раке: Обзор литературы ..... 86

**Н.В. Слонева, Г.Б. Адильбаев, Е.Б. Қисмаев, О.Б. Еш尼亚зов, Г.Ж. Кыдырбаева.** Диагностическая и прогностическая значимость вируса Эпштейна-Барр и вируса папилломы человека, ассоциированных с раком глотки: Обзор литературы ..... 94



## Құрметті оқырмандар!

Сіздерді 2024 жылғы «Қазақстан онкологиясы мен радиологиясы» журналының жаңа жылдық шығарылымы беттерінде қарсы алуға қуаныштымыз!

«Қазақстан онкологиясы мен радиологиясы» журналының редакциясы атынан Сіздерді Жаңа жылмен құттықтаймын! Бұл жыл біз үшін кәсіби тұрғыдан үлкен өсу мен жаңа сынақтарға толы жыл болды.

Біз көптеген маңызды оқиғаларды бірге өткеріп, медицина, ғылым және инновациялар саласында алға қарамдар жасадық.

Онкология және радиология саласында біз заманауи технологияларды енгізуге, диагностика мен емдеудің ең тиімді шешімдерін іздеуге, сондай-ақ кәсіби қауымдастығымызды нығайтуға ұмтылуды жалғастырып келеміз.

Осы шығарылымда отандық және шетелдік онкологтар мен салалық мамандардың зерттеулері ұсынылған. Сонымен қатар, асқазан обырын ерте анықтау үшін жаңа биомаркерлер туралы, колоректалды обыр кезінде экстрацеллюлярлы нейтрофильді тұзақтардың деңгейін қолданудың болашағы туралы және алғаш рет

VATS бронхопластикалық лобэктомияны жүргізу тәжірибесі туралы мақалалар ерекше қызығушылық тудырады.

Әрбір жаңа нөмірмен біз журналымызды онкология және радиология саласындағы мамандар үшін пайдалы құрал жасауға ұмтыламыз, соңғы жетістіктерге, ғылыми зерттеулерге және медициналық көмек көрсету деңгейін сақтауға көмектесетін практикалық ұсынымдарға ерекше назар аударамыз. Алдағы жылы біз контентіміздің сапасын жақсартуға, аудиториямызды кеңейтуге және қоғамдастығымызды нығайтуға жұмыс жасаймыз.

Келесі жыл Сіздерге жарқын әрі қуанышты сәттер, жаңа жетістіктер мен кәсіби табыстарға толы болсын! Әрбір күн жұмысқа деген күш-қуатпен және жаңа биіктерге ұмтылумен толы болсын. Сіздерге денсаулық, бақыт және әрбір бастамада табыс тілеймін!

Құрметпен,

**Диляра Қайдарова**

«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының бас редакторы

---

## Уважаемые читатели!

Мы рады приветствовать Вас на страницах предновогоднего выпуска журнала «Онкология и радиология Казахстана» 2024 года!

От имени редакции журнала хочу поздравить вас с наступающим Новым годом! Этот год был для нас временем большого профессионального роста и новых вызовов.

Мы с вами прошли через множество значимых событий, продвинулись вперед в сфере медицины, науки и инноваций.

В области онкологии и радиологии мы продолжаем стремиться к внедрению передовых технологий, поиску лучших решений для диагностики и лечения, а также укреплению нашей профессиональной общности.

В текущем номере представлены результаты исследований отечественных и зарубежных онкологов и специалистов смежных направлений. Так, вызывают интерес статьи о новых биомаркерах для раннего определения терапевтических подходов к раку желудка, описаны перспективы применения уровней внеклеточных нейтрофильных ловушек при колоректальном раке, а также первый опыт проведения VATS бронхопластической лобэктомии.

С каждым новым номером мы стремимся сделать наш журнал полезным инструментом для специалистов в области онкологии и радиологии, предлагая вашему вниманию последние достижения, научные исследования и практические рекомендации, которые помогают нам всем развиваться и поддерживать высокий уровень оказания медицинской помощи. В предстоящем году мы продолжим работать над улучшением качества нашего контента, расширением аудитории и укреплением нашего сообщества.

Пусть наступающий год принесет вам множество ярких и радостных моментов, вдохновения для новых свершений и профессиональных достижений! Пусть каждый день будет наполнен энергией для работы и стремлением к новым вершинам. Желаю вам здоровья, счастья и успехов в каждом начинании!

С уважением,

**Диляра Кайдарова**

Главный редактор Журнала «Онкология и радиология Казахстана»

# АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ЖАМБЫЛСКОЙ ОБЛАСТИ В 2021-2023 гг.

**С.Н. КУЛБАЕВА<sup>1</sup>, А.М. ЗЕЙНЕАБЕДЫН<sup>2</sup>, Г.А. ТАЙТЕЛИ<sup>2</sup>,  
Ж.С. КУДАЙКУЛОВА<sup>2</sup>, Л. АБЗЕЛБЕККЫЗЫ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>АО «Южно-Казахстанский медицинский университет» Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>ГКП на ПХВ «Жамбылский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии» Тараз, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Существуют стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике и скринингу рака шейки матки (РШМ), однако ежегодные показатели заболеваемости РШМ и смертности от данного заболевания по-прежнему вынуждают мировое сообщество искать пути совершенствования подходов к его профилактике и раннему выявлению. Проблемы профилактики и раннего выявления РШМ являются одними из наиболее сложных в практической онкогинекологии.

**Цель исследования** – оценить показатели заболеваемости раком шейки матки в Жамбылской области за 2021-2023 гг. с определением распространения и преобладающего типа вируса папилломы человека при раке шейки матки.

**Методы:** Исследование проведено на основе данных медицинских карт пациенток с диагнозом РШМ, зарегистрированных в ГКП на ПХВ «Жамбылский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии» с 2021 по 2023 гг. Статистический анализ данных выполняли с использованием программы «Statistica 8.0» (StatSoft, Россия). Данные были описаны как частота и доля (%) от общего числа случаев для категориальных переменных.

**Результаты:** В 2021 году средний возраст женщин с РШМ составил 52 года (диапазон: 29-83 года). В 2022 году средний возраст снизился до 50 лет (28-73 года), а в 2023 году средний возраст снова увеличился до 53,8 года (33-82 года). Это свидетельствует о возможной возрастной динамике среди пациенток с РШМ.

В 2023 году было выявлено 99 случаев РШМ, из которых 51% пациенток имели положительный результат на вирус папилломы человека (ВПЧ). В 2023 году значительно возросла эффективность скрининговых программ: было выявлено 23 случая благодаря скринингу, в сравнении с 16 случаями в 2021 году и 8 в 2022 году.

**Заключение:** Анализ данных по Жамбылской области за 2021-2023 гг. выявил рост среднего возраста женщин с РШМ, что требует дальнейшего изучения. Улучшение скрининговых программ и повышение информированности населения привели к увеличению числа случаев, диагностированных на ранних стадиях, что положительно сказывается на исходах лечения. На фоне высокой распространенности ВПЧ, особенно типов 16 и 18, необходимость в своевременной диагностике и вакцинации против этого вируса становится особенно актуальной.

**Ключевые слова:** профилактика рака шейки матки, скрининг рака шейки матки, барьеры на пути профилактики рака шейки матки, предраковые поражения шейки матки, современные стратегии профилактики рака шейки матки.

**Введение:** В 1996 году Всемирная организация здравоохранения, Европейская исследовательская организация по генитальным инфекциям и неоплазиям и Консенсусная конференция Национальных институтов здравоохранения по раку шейки матки признали роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки (РШМ) [1]. В зависимости от степени связи с инвазивными опухолями, генотипы ВПЧ были разделены на те, которые представляют высокий онкогенный риск, низкий онкогенный риск и неопределенный риск. Высокий онкогенный риск (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) связан с повышенным риском развития РШМ [2].

ВПЧ является одним из наиболее опасных канцерогенов для человека [3, 4]. Однако большинство генотипов ВПЧ не вызывают рак: по данным IARC, из 448 типов ВПЧ, которые были задокументированы, лишь 12 в настоящее время достоверно классифицированы как канцерогенные (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, и 59), а 68 тип ВПЧ - как вероятно канцерогенный [5]. По другим данным, ряд типов ВПЧ классифицируются как обладающие низким риском онкогенности, такие как 6, 11, 42, 43 и 44, другие - как типы ВПЧ с высоким риском - 16, 18, 31, 33, 35, 39,

45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82; также в литературе описаны случаи, когда РШМ вызывали другие типы ВПЧ [6]. Независимо от принятой классификации, ВПЧ 16 типа является самым канцерогенным типом ВПЧ во всем мире, вызывая около 60% ВПЧ-ассоциированного РШМ высоко канцерогенными являются 18 и 45 типы ВПЧ, остальные типы варьируются как по распространенности, так и по степени ассоциированности с онкологическими заболеваниями в зависимости от географического региона.

Существуют стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по профилактике и скринингу РШМ, однако ежегодные показатели заболеваемости РШМ и смертности от данного заболевания по-прежнему вынуждают мировое сообщество искать пути совершенствования подходов к профилактике и раннему выявлению РШМ [1]. На данный момент в арсенал наиболее эффективных методов лечения предраковых поражений шейки матки входят стратегии, направленные на последовательное лечение, выявление ранних молекулярных маркеров и определение влияния микробиоты влагалища на выведение вирусов [6-8]. Одним из наименее изученных направлений совершенствования скрининговых

программ является применение искусственного интеллекта для обеспечения качественного скрининга в регионах, где не хватает квалифицированных специалистов [9]. Другим не менее важным вопросом является переход от принципа скрининга и лечения к принципу скрининга, сортировки и лечения при ведении пациенток с аномалиями шейки матки, включая предраковые аномалии [10, 11].

Согласно статистическим сведениям, предоставленным пресс-службой Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии Министерство Здравоохранения Республики Казахстан, онкологическая помощь в Казахстане развивается в рамках Стратегического плана Министерства здравоохранения и Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями на 2023-2027 годы по состоянию на конец 2023 года всего на динамическом наблюдении состоит 218 213 онкологических пациентов (2022 г. – 205 822 пациентов), рост составил 5,7%. По заболеваемости, на первом месте стоит рак молочной железы (13,3%, 5 507 случаев), второе занимает колоректальный рак (9,5%, 3 939 случаев), третье – рак легкого (9,3%, 3 872 случаев), четвертое – рак желудка (6,9%, 2 874 случаев), пятое – РШМ (4,9%, 2 035 случаев) [12].

Существующие методы первичной профилактики повлияли на динамику заболеваемости РШМ и способствовали тенденции к её снижению. Тем не менее, заболеваемость РШМ растет во многих странах [13]. По данным Национального канцер-регистра, в Казахстане РШМ является наиболее распространённым видом рака, занимая второе место среди неопластических заболеваний у женщин и пятое место среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) у обоих полов. Несмотря на реализацию скрининговых программ, заболеваемость РШМ растет, а показатели смертности от данного заболевания остаются неизменно высокими [14-17].

**Цель исследования** – оценить показатели заболеваемости раком шейки матки в Жамбылской области за 2021-2023 гг. с определением распространения и преобладающего типа вируса папилломы человека при раке шейки матки.

**Материалы и методы:** Исследование проведено на основе данных медицинских карт пациенток с диагнозом РШМ, зарегистрированных в ГКП на ПХВ «Жамбылский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии» (ЖОМЦОИХ) с 2021 по 2023 гг.

Для эпидемиологического анализа были использованы следующие материалы:

1. Международная классификация болезней, десятое издание (МКБ-10), по регионам;
2. Данные из официального отчета областных онкологических диспансеров на территории Республики Казахстан «Отчет о заболеваниях ЗНО» (учетная форма № 7) за период 2021-2023 годы;
3. Карты пациентов с впервые установленным диагнозом ЗНО (учетная форма 090/У);
4. Данные Агентства Республики Казахстан по статистике о численности, половозрастной структуре населения по областям и регионам;
5. Форма 030-6/у «Карта диспансерного наблюдения»;
6. Данные Национального канцер-регистра (электронный регистр онкологических больных) о ЗНО и РШМ;

7. Данные отчета Национального центра формирования здорового образа жизни о результатах скрининговых исследований в целевой популяции Республики Казахстан за период 2021-2023 гг.

Были проанализированы карты приема 235 пациенток, поступивших в отделение гинекологической онкологии ЖОМЦОИХ с диагнозом «рак шейки матки» различных стадий. Из исследования были исключены пациенты, принимаемые амбулаторно для проведения плановых диагностических и терапевтических процедур. Статистический анализ данных выполняли с использованием программ «Statistica 8.0» (StatSoft, Россия). Данные были описаны как частота и доля (%) от общего числа случаев для категориальных переменных. Непрерывные переменные представлены как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение и сравнивались с помощью t-теста Стьюдента. Для категориальных переменных суммарная статистика пациентов представлена в общем виде.

#### **Результаты:**

**Возраст пациенток:** В 2021 году средний возраст женщин, страдающих РШМ, составил 52 года. Доверительный интервал на уровне 95% колебался от 49 до 56 лет, что свидетельствует о значительном разбросе возрастных показателей. Минимальный возраст пациенток составил 29 лет, тогда как самый старший возраст был зафиксирован на уровне 83 лет.

В 2022 году наблюдается незначительное снижение среднего возраста до 50 лет. Доверительный интервал оставался относительно узким, охватывая диапазон от 47 до 52 лет. Минимальный возраст среди пациенток в этом году составил 28 лет, максимальный – 73 года. Стандартное отклонение в 11,38 лет указывает на умеренное рассеяние возрастных значений вокруг среднего.

Интересным образом, в 2023 году средний возраст женщин с данным диагнозом вновь возрос до 53,79 лет, что может свидетельствовать о возрастной динамике в популяции пациенток. Доверительный интервал в этот год составил от 51,56 до 56,02 лет, показывая, что основная группа пациенток находилась в диапазоне старше 50 лет. Минимальный возраст увеличился до 33 лет.

**ВПЧ и типы рака:** Среди женщин с положительным результатом на ВПЧ преобладал тип ВПЧ 16, который был обнаружен у 76,9% пациенток. Исследование подчеркивает важность ранней диагностики, вакцинации против ВПЧ и повышения эффективности скрининговых программ для улучшения исходов лечения РШМ.

**Стадия РШМ при выявлении:** В 2021 году большинство пациентов были диагностированы на первой стадии болезни, в то время как в 2023 году наблюдается увеличение доли пациентов, диагностированных на второй стадии (рисунок 1). Согласно полученным данным, в 2023 году увеличилось число случаев диагностики на более ранних стадиях, что может быть связано с улучшением методик диагностики.

Анализ новых случаев РШМ по возрасту выявил увеличение числа новых случаев РШМ в более молодых возрастных группах в 2023 году по сравнению с 2021 годом. Смещение пика заболеваемости в сторону более молодого возраста подтверждает необходимость улучшения и расширения скрининга среди женщин молодого и среднего возраста.

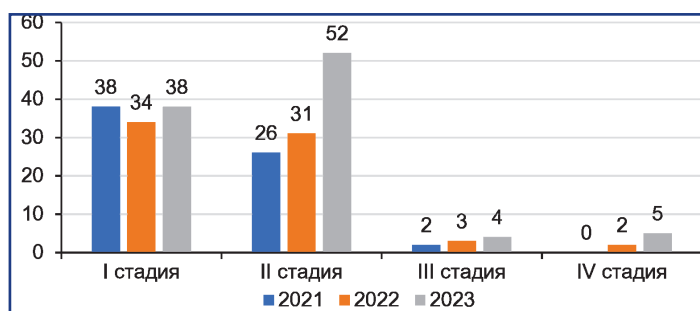


Рисунок 1 – Стадии выявления рака шейки матки за 2021-2023 года, в %

*Типы выявленного РШМ:* Морфологический анализ опухолей показывает, что наиболее часто встречающимися типами являются аденокарцинома и плоскоклеточный рак.

В 2023 г. было выявлено 99 случаев РШМ, из которых 51% были ВПЧ-положительными, что свидетельствует о значительной распространенности этой инфекции среди онкологических больных. Эффективность программы скрининга значительно возросла в 2023 г.: 23 случая были выявлены с помощью скрининга по сравнению с 8 в 2022 г. и 16 в 2021 г. У 27,6% пациентов тесты на ВПЧ были отри-

цательными, а 21,4% не проходили скрининг на ВПЧ, что затрудняет их дальнейшую классификацию (рисунок 2).

В оставшихся 23,1% случаев диагностировано сочетание типов ВПЧ 16 и 18, что указывает на распространенность этих штаммов среди инфицированных женщин с РШМ (рисунок 3). Для доли женщин с положительным результатом на ВПЧ был рассчитан 95% доверительный интервал, который составил [41,4%; 60,6%]. Этот интервал подтверждает надежность оценок и указывает на то, что более половины исследуемой выборки имеют ВПЧ-инфекцию.

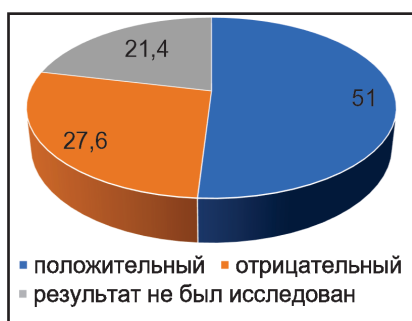


Рисунок 2 – Результаты теста на ВПЧ среди женщин с раком шейки матки в 2023 г., в %

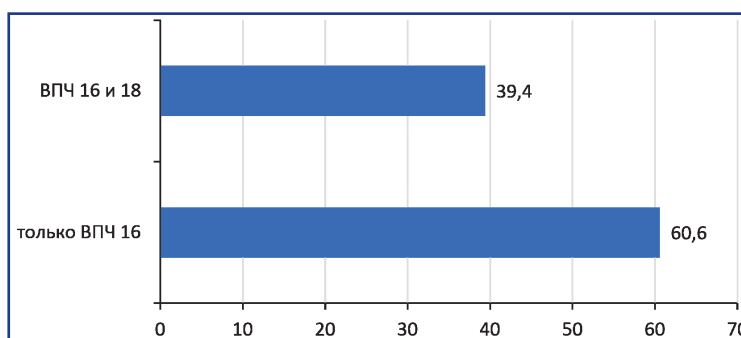


Рисунок 3 – Распределение типов ВПЧ среди женщин с положительным результатом на ВПЧ, в %

*Связь РШМ и дисплазии:* 22 случая РШМ (22,2%) были связаны с предшествующими диагнозами цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) или атипичных железистых клеток (AGC). Ниже представлены данные о распределении этих случаев РШМ по типам дисплазии: CIN I степени – 6 случаев РШМ (6,1% от общего числа), CIN II степени – 4 случая РШМ (4,0%), CIN III степени – 11 слу-

чаев РШМ (11,1%), AGC – 1 случай РШМ (1,0%).

95% ДИ для доли случаев РШМ, связанных с CIN III, составил [0,050; 0,172], что указывает на значительный уровень неопределенности, однако подтверждает более высокую вероятность развития РШМ у женщин с CIN III. На рисунке 4 отображена доля случаев РШМ при наличии различных форм дисплазии.

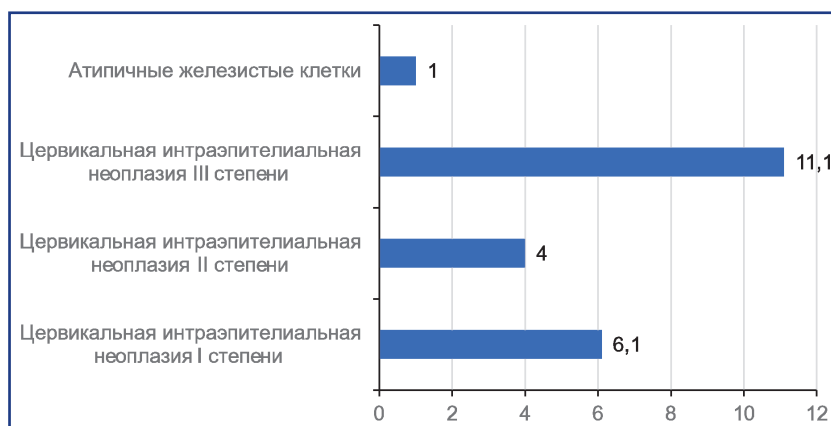


Рисунок 4 – Доля случаев РШМ среди различных форм дисплазий, в %



**Обсуждение:** На данный момент способность стран достичь целей глобальной стратегии ВОЗ по ускорению ликвидации РШМ ограничена уровнем их социально-экономического благополучия. Для повышения эффективности мер первичной профилактики исследователи из разных стран предлагают следующее:

- Повышение осведомленности о рисках, связанных с ВПЧ, и роли вируса в онкогенезе не только среди женщин, но и среди мужчин;
- Включение вакцинации против ВПЧ мальчиков в национальные планы иммунизации;
- Разработка новых вакцин против ВПЧ для распространения вакцинации на страны со средним и средним уровнем дохода.

Для повышения эффективности мер вторичной профилактики (раннего скрининга на предраковые поражения шейки матки) предлагается следующее:

- Более интенсивное изучение эффективности анализа самостоятельно собранных образцов;
- Поиск молекулярных маркеров канцерогенеза в самостоятельно собранных образцах;
- Использование искусственного интеллекта для выявления отклонений в образцах для ПАП-теста;
- Использование искусственного интеллекта при биопсии шейки матки под руководством врача для повышения точности гистологических исследований;
- Разработка диагностических и терапевтических подходов для лечения, основанного на анализе вагинального микробиома [10].

РШМ является одной из основных проблем в регионе [5, 6], и необходимо приложить усилия для устранения препятствий на пути к ликвидации данного заболевания. Для этого профилактические методы должны включать вакцинацию, скрининг и информирование общественности. Все больше и больше пациенток заболевают в молодом возрасте [7, 8]. ПАП тест является важным и эффективным способом выявления РШМ. При высоком качестве и надежности скрининга число случаев этого типа рака может быть снижено до 90% [9, 10]. Рекомендуется, чтобы Национальная программа иммунизации включала вакцинацию против ВПЧ, чтобы ее можно было интегрировать со скринингом (с помощью ПАП теста/ДНК ВПЧ) и национальными программами борьбы с раком, снижая стоимость вакцин и низкую осведомленность об эффективной профилактике. Для достижения этой цели решающее значение могут иметь как печатные, так и аудиовизуальные средства массовой информации.

По данным отечественных исследователей, вакцина против ВПЧ снижает риск развития РШМ и предраковых ВПЧ-ассоциированных остроконечных кондилом, не оказывая негативного влияния на репродуктивное здоровье. Это важное наблюдение подчеркивает безопасность и эффективность вакцины против вируса папилломы человека с точки зрения сохранения типичного благополучия девочек и молодых женщин. Таким образом, вакцина против ВПЧ – это важная иммунизация, которая не только предотвращает развитие опасных заболеваний, но и не влияет на репродуктивную функцию женщины. Это подтверждает безопасность и эффективность программы вакцинации против ВПЧ, которая в целом считается мерой общественного здравоохранения [11].

С 2005 года в Казахстане проводится профилактический гинекологический скрининг. В 2008 году вышел приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан № 607 «О совершенствовании профилактического скрининга отдельных категорий взрослого населения», а в 2009 году – приказ №685 «Об утверждении правил проведения профилактического скрининга целевой группы населения». С 2008 года реализуется Национальная программа скрининга РШМ с использованием ПАП-тестов, оцениваемых по классификации Бетесда [18]. Исследования проводятся с интервалом в пять лет среди женщин в возрасте от 30 до 60 лет. Внедрение программы началось поэтапно: с обучения специалистов, организации женских консультаций и обеспечения женских консультаций кольпоскопиями [19]. С 2011 года активно внедряется жидкостная цитология, которая имеет множество преимуществ перед традиционными методами. Этот метод исследования позволяет быстро и легко собрать образец и обладает высокой чувствительностью в отношении легких и тяжелых патологий.

Известно, что основными проблемами при реализации скрининговых программ являются низкий охват женского населения, низкая комплаентность к скринингу, низкий уровень квалификации медицинского персонала и высокая стоимость в странах, не выделяющих национального финансирования для скрининга РШМ. В ряде международных исследований изучались основные проблемы и препятствия на пути скрининга РШМ и предлагались пути их решения [20]. Образовательные мероприятия для медицинских работников (например, постоянное повышение квалификации, обучение диагностике РШМ, особенно скринингу) оказались очень эффективными для повышения приверженности и охвата. На местном, провинциальном и национальном уровнях следует проводить образовательные кампании, ориентированные на женское население, по вопросам скрининга РШМ, тестирования на ВПЧ и вакцинации против ВПЧ. Скрининг РШМ, безусловно, является важным шагом на пути к снижению глобального бремени РШМ, однако для достижения конечной цели – снижения заболеваемости и смертности – необходим комплексный подход, основой которого является изучение и улучшение приверженности к скринингу среди женского населения [21].

Результаты эпидемиологического исследования заболеваемости и смертности от РШМ в городе Алматы с 2005 по 2022 год показали необходимость улучшения и активизации скрининга среди женщин репродуктивного возраста и внедрения программ вакцинации и скрининга с тестированием на ВПЧ [22].

**Закключение:** Результаты анализа данных по Жамбылской области за 2021 и 2023 годы подчеркивают важность продолжения работы в области ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний. Повышение уровня скрининговых программ и информированности населения может способствовать дальнейшему снижению уровня заболеваемости и улучшению исходов лечения. За исследуемый период наблюдается тенденция к росту среднего возраста больных РШМ, что требует дальнейшего выявления возможных факторов, влияющих на данную возраст-

ную динамику. Исследование демонстрирует значительное распространение ВПЧ среди женщин с РШМ, что подчеркивает важность ранней диагностики и своевременной вакцинации против ВПЧ, особенно против типов 16 и 18.

С целью улучшения программ профилактики и повышения осведомленности среди населения Жамбылской области, следует проводить активную разъяснительную работу среди женского населения, с освещением в СМИ и социальных сетях, по снижению бремени РШМ, повышению охвата скринингом против РШМ и вакцинацией против ВПЧ. Необходимо давать рекомендации по физической активности для женщин по возрастным группам: вести здоровый образ жизни, избегать вредных привычек, заниматься спортом и пешими прогулками на свежем воздухе. Пропаганда здорового образа жизни должна способствовать повышению ответственности женщин за свое здоровье, формированию здорового образа жизни, созданию благоприятной социальной среды для поддержания здоровья и профилактики заболеваний, а также формированию общества с сильным и здоровым населением.

#### Список использованных источников:

- World Health Organization. Global HIV, Hepatitis and STIs Programmes. Guidelines Review Committee, Sexual and Reproductive Health and Research. In: WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention, 2nd ed // World Health Organization: Geneva, Switzerland. – 2021. – P. 115. WHO. [https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-humanpapillomavirus-\(hvp\)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer](https://www.who.int/news/item/11-04-2022-one-dose-humanpapillomavirus-(hvp)-vaccine-offers-solid-protection-against-cervical-cancer)
- Salambanga C., Zohoncon T.M., Traore I.M.A., Ouedraogo R.A., Djigma W.F., Ouedraog C., Simpore J. High prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infection among sexually active women in Ouagadougou // *Med. Sante Trop.* – 2019. – Vol. 29. – P. 302-305. <https://doi.org/10.1684/mst.2019.0920>
- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209-49. <https://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>
- Nelson C.W., Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity // *Tumour Virus Res.* – 2023. – Vol. 200. – P. 258. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200258>
- Cascardi E., Cazzato G., Daniele A., Silvestris E., Cormio G., Di Vagno G., Malvasi A., Loizzi V., Scacco S., Pinto V. Association between Cervical Microbiota and HPV: Could This Be the Key to Complete Cervical Cancer Eradication? // *Biology.* – 2022. – Vol. 11. – P. 1114. <https://doi.org/10.3390/jpm12091387>
- Gupta S., Kumar P., Das B.C. HPV: Molecular pathways and targets // *Curr. Probl. Cancer.* – 2018. – Vol. 42. – P. 161-174. <https://doi.org/10.1016/j.cupr.2018.03.003>
- Lea C.S., Perez-Heydrich C., Des Marais A.C., Richman A.R., Barclay L., Brewer N.T., Smith J.S. Predictors of Cervical Cancer Screening Among Infrequently Screened Women Completing Human Papillomavirus Self-Collection: My Body My Test-1 // *J. Womens Health.* – 2019. – Vol. 28. – P. 1094-1104. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7141>
- Mitra A., MacIntyre D.A., Ntrisos G., Smith A., Tsilidis K.K., Marchesi J.R., Bennett P.R., Moscicki A.B., Kyrgiou M. The vaginal microbiota associates with the regression of untreated cervical intraepithelial neoplasia 2 lesions // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1999. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15856-y>
- Tan X., Li K., Zhang J., Wang W., Wu B., Wu J., Li X., Huang X. Automatic model for cervical cancer screening based on convolutional neural network: A retrospective, multicohort, multicenter study // *Cancer Cell Int.* – 2021. – Vol. 21. – P. 35. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01742-6>
- Kakotkin V.V., Semina E.V., Zadorkina T.G., Agapov M.A. Prevention Strategies and Early Diagnosis of Cervical Cancer: Current State and Prospects // *Diagnostics.* – 2023. – Vol. 13(4). – P. 610. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13040610>
- Broutet N., Jeronimo J., Kumar S., Almonte M., Murillo R., Huy N.V.Q., Denny L., Kapambwe S., Bhatla N., Sebtiloane M. Implementation research to accelerate scale-up of national screen and treat strategies towards the elimination of cervical cancer // *Prev. Med.* – 2022. – Vol. 155. – Art. no. 106906. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106906>
- Nghiem V.T., Davies K.R., Beck J.R., Follen M., Cantor S.B. Overtreatment and Cost-Effectiveness of the See-and-Treat Strategy for Managing Cervical Precancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2016. – Vol. 25. – P. 807-814. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-15-1044>
- Сатанова Ә.Р., Садықова Т.Т., Төлеутайұлы К., Кукубасов Е.К., Болатбекова Р.О., Кайдарова Д.Р. Қазақстан Республикасында АПВ-на қарсы вакцина жасалған қыздардың репродуктивті денсаулығының жай-күйін бағалау // Қазақстанның онкология және радиология. – 2024. – № 2(72). – Б. 4-7 [Satanova Ä.R., Sadikova T.T., Tölewtaýuly K., Kwkwbasov E.K., Bolatbekova R.O., Kaydarova D.R.. Qazaqstan Respublikasında APV-na qarsy vakcina jasalgan qizdardıń reprodktivtı densawlıǵınıń jay-küyin baǵalaw // Qazaqstannıń onkologiya jáne radiologiya. – 2024. – № 2(72). – B. 4-7 (in Kaz.).] <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2024-2-72-4-7>
- Заболееваемость и смертность от злокачественных новообразований в РК. Итоги 2023 года. Пресс-служба КазНИИ онкологии и радиологии МЗ РК. – 2023 [Zabolevaemost' i smertnost' ot zlokachestvennykh novoobrazovanij v RK. Itogi 2023 goda. Press-sluzhba KazNII onkologii i radiologii MZ RK. – 2023 (in Russ.).] <https://pharm.reviews/ru/stati/sobytiya/item/9623-zabolevaemost-i-smertnost-ot-zlokachestvennykh-novoobrazovanij-v-rk-itogi-2023-goda>
- 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. – No71 (3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- 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, 2022. – 388 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2021 god. / pod red. D.R. Kaidarovoy. – Almaty, 2022. – 388 s. (in Russ.).] <https://doi.org/10.52532/11-11-2021-1-384>
- Kaidarova D.R., Kairbayev M.R., Bolatbekova R.O. Morbidity and mortality from cervical cancer from 2010 to 2014 after introduction of the national screening program // *Вестник КазНМУ.* – 2017. – № 1. – С. 174-177 [Vestnik KazNMU. – 2017. – № 1. – S. 174-177 (in Russ.).] <https://vestnik.kaznmu.edu.kz/release/2017-1v.pdf>
- Кайдарова Д.Р., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О. Эпидемиология рака шейки матки в Республике Казахстан за 10 лет (2007-2016 гг.) // *Вопр. Онкол.* – 2017. – № 4. – С. 572-579 [Kaidarova D.R., Kairbaev M.R., Bolatbekova R.O. E'pidemiologiya raka shejki matki v Respublike Kazaxstan za 10 let (2007-2016 gg.) // Vopr. Onkol. – 2017. – № 4. – S. 572-579 (in Russ.).] <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2017-63-4-572-579>
- Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О. Оценка показателей заболеваемости и смертности от рака шейки матки в Республике Казахстан за 2004-2014 годы // *Онкол. Радиол. Казахстана.* – 2016. – Т.13. – № 1 (39). – С. 3-9 [Nurgaziev K.Sh., Zhylkajdarova A.Zh., Kajrbaev M.R., Bolatbekova R.O. Ocenka pokazatelej zabolevaemosti i smertnosti ot raka shejki matki v Respublike Kazaxstan za 2004-2014 gody // Onkol. Radiol. Kazaxstana. – 2016. – T. 13. – № 1 (39). – S. 3-9 (in Russ.).] [https://ood.sko.kz/sites/ood.sko.kz/uploads/docs/biblioteka/onkologija\\_2016\\_01.pdf](https://ood.sko.kz/sites/ood.sko.kz/uploads/docs/biblioteka/onkologija_2016_01.pdf)
- Apgar B.S., Zoschnick L., Wright T.C. Jr. The 2001 Bethesda System terminology // *Am. Fam. Physician.* – 2003. – Vol. 68(10). – P.1992-1998. <https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2114>
- Rogovskaya S. I., Shabalova I. P., Mikheeva I. V., Minkina G. N., Podzolkova N. M., Shipulina O. Y., Poljak, M. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 7. – P.46-58. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.043>
- Шалабекова М.Т., Кудайбергенова Т.А. Влияние программ популяционного скрининга на показатели рака репродуктивной системы // *Вестник АГИУВ.* – 2018. – Vol. 3. – С. 67-75. [Shalabekova M.T., Kudajbergenova T.A. Vliyanie program populyacionnogo skrininga na pokazateli raka reproduktivnoj sistemy // Vestnik AGIUV. – 2018. – Vol. 3. – С. 67-75. 7.] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-7-23>

23. Жетписбаева И.А., Касымбекова Ф.Д., Сармулдаева Ш.К., Глушкова Н.Е. Проблемы реализации программ скрининга рака шейки матки. Роль приверженности женского населения в эффективности скрининга рака шейки матки. Обзор литературы // Science & Healthcare. – 2022. – № 24. – С. 6 [Zhetpisbayeva I.A., Kasymbekova F.D., Sarmuldayeva SH.K., Glushkova N.Ye. Problemy realizatsii programm skringinga raka sheyki matki. Rol' priverzhennosti zhenskogo naseleniya v effektivnosti skringinga raka sheyki matki. Obzor literatury // Science & Healthcare. – 2022. – № 24. – С. 6 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.34689/SH.2022.24.6.026>

24. Избагамбетов Н.А., Кайдарова Д.Р., Болатбекова Р.О., Шинболатова А.С., Валиева Т.Э., Айдаров А.Е., Багатов 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., Sarменова A.I., Zhaksylykova D.B., Akkasova A.S., Estaeva A.A., Satanova A.R. Pokazateli zaboлеваemosti i smertnosti ot raka sheyki matki v gorode almaty za 2005-2022 gg. // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana. – 2023. – № 2 (68). – С. 9-14 (in Russ.)]. <https://doi.org/https://doi.org/10.52532/1-11-2021-1-384>

## АНДАТПА

### 2021-2023 жж. ЖАМБЫЛ ОБЛЫСЫ БОЙЫНША ЖАТЫР МОЙНЫ ОНЫ БЫРЫ ЖӘНЕ АДАМ ПАПИЛЛОМАВИРУСЫНЫҢ ТАРАЛУЫН ТАЛДАУ

С.Н. Кулбаева<sup>1</sup>, А.М. Зейнебедин<sup>2</sup>, Г.А. Тайтели<sup>2</sup>, Ж.С. Кудайкулова<sup>2</sup>, Л. Әбзелбекқызы<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы;  
<sup>2</sup>«Жамбыл облыстық көп бейінді онкология және хирургия орталығы» ШЖҚ МКК, Тараз, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) жатыр мойны обырының (ршм) алдын алу және скринингі бойынша стратегиялары бар, алайда ршм сырқаттанушылығы мен осы аурудан болатын өлім-жітімнің жыл сайынғы көрсеткіштері әлі де әлемдік қауымдастықты оның алдын алу және ерте анықтау тәсілдерін жетілдіру жолдарын іздеуге мәжбүр етеді. РШМ алдын алу және ерте анықтау мүмкіндіктері практикалық онкогинекологиядағы ең күрделі болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты болып** – Жамбыл облысы бойынша 2021-2023 жылдары жатыр мойны обырында адам папилломавирусының таралуы мен басым түрін анықтаумен бірге жатыр мойны обырымен сырқаттану көрсеткіштерін бағалау табылады.

**Әдістері:** Зерттеу 2021 жылдан 2023 жылға дейін Жамбыл облыстық онкология және хирургия көпсалалы орталығы (ЖОМ-ЦОиХ ШЖҚ МКК) шаруашылық жүргізу құқығындағы мемлекеттік коммуналдық кәсіпорнында тіркелген РШМ диагнозы қойылған пациенттердің медициналық карталарының деректері негізінде жүргізілді. Деректер категориялық айнымалылар үшін жағдайлардың жалпы санының жиілігі мен үлесі (%) ретінде сипатталды.

**Нәтижелері:** 2021 жылы Жатыр мойны обыры (ЖМО) бар науқастардың орташа жасы 29-83 жас аралығындағы 52 жасты құрайды. 2022 жылы орташа жас 50 жасқа дейін төмендеді (28-73 жас). 2023 жылы халықтың орташа жасы 53,8 жасқа (33-82 жас) дейін өседі. Бұл пациенттер арасындағы жас динамикасын көрсетеді. Диагностиканың тиімділігі: 2023 жылы ЖМО-ның 99 жағдайы анықталды, оның 51%-ы адам папилломавирусына (АПВ) оң нәтиже берді. 2023 жылы скринингтік бағдарламалардың тиімділігі едәуір артты, 2021 жылы 16 және 2022 жылы 8 жағдаймен салыстырғанда 23 скринингтік жағдай анықталды.

**Қорытынды:** Жамбыл облысы бойынша 2021-2023 жылдардағы деректерді талдау жатыр мойны обыры бар әйелдердің орта жасының өсуін анықтады, бұл одан әрі зерттеуді қажет етеді. Скринингтік бағдарламалардың жақсаруы және халықтың хабардарлығының артуы ерте кезеңдерде диагноз қойылған жағдайлардың көбеюіне әкелді, бұл емдеу нәтижелеріне оң әсер етеді. АПВ-ның, әсіресе оның 16 және 18 түрлерінің жоғары таралуы аясында бұл вирусқа қарсы уақтылы диагноз қою және вакцинациялау қажеттілігі әсіресе өзекті болып отыр.

**Түйінді сөздер:** жатыр мойны обырының алдын алу, жатыр мойны обырының скринингі, жатыр мойны обырының алдын алу жолындағы кедергілер, жатыр мойны обырына дейінгі зақымданулар, жатыр мойны обырының алдын алудың заманауи стратегиялары.

## ABSTRACT

### ANALYSIS OF CERVICAL CANCER CASES AND HUMAN PAPILLOMA VIRUS PREVALENCE IN ZHAMBYL REGION IN 2021-2023

S.N. Kulbayeva<sup>1</sup>, A.M. Zeinebedyn<sup>2</sup>, G.A. Taiteli<sup>2</sup>, Zh.S. Kudaikulova<sup>2</sup>, L. Abzelbekkyzy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>South Kazakhstan Medical Academy" JSC, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;  
<sup>2</sup>Zhambyl Regional Center of Oncology and Surgery" SME REM, Taraz, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** There are strategies of the World Health Organization (WHO) for the prevention and screening of cervical cancer (cervical cancer), but the annual incidence of cervical cancer and mortality from this disease continue to force the world community to look for ways to improve approaches to its prevention and early detection. The possibilities of prevention and early detection of breast cancer are among the most difficult in practical oncogynecology.

**The study aimed to** evaluate the incidence of cervical cancer in the Zhambyl region for 2021-2023 and determine the spread and prevailing type of human papillomavirus in cervical cancer.

**Methods:** The study was conducted based on data from medical records of patients diagnosed with breast cancer registered with the state municipal enterprise on the right of economic management Zhambyl Regional Multidisciplinary Center of Oncology and Surgery (Zhambyl, Kazakhstan) from 2021 to 2023. Statistical data analysis was performed using the descriptive statistics program of the Statistica 8.0 computer software package (StatSoft, Russia). The data were described as the frequency and proportion (%) of the total cases for categorical variables.

**Results:** In 2021, the average age of patients with cervical cancer (cervical cancer) will be 52 years, with a range from 29 to 83 years. In 2022, the average age dropped to 50 (28-73) years. In 2023, the population's average age will increase to 53.8 years (33-82 years). This indicates a possible age dynamics among patients. Diagnostic effectiveness: in 2023, 99 cases of cervical cancer were identified, of which 51% of patients tested positive for human papillomavirus (HPV). In 2023, the effectiveness of screening programs significantly increased; 23 screening cases were identified, compared with 16 cases in 2021 and 8 in 2022.

**Conclusion:** Analysis of data on the Zhambyl region for 2021-2023 revealed an increase in the average age of women with breast cancer, which requires further study. Improved screening programs and better public awareness have increased early case detection, positively affecting treatment outcomes. Against the background of the high prevalence of HPV, especially its types 16 and 18, the need for timely diagnosis and vaccination against this virus becomes especially urgent.

**Keywords:** prevention of cervical cancer, screening for cervical cancer, barriers to the prevention of cervical cancer, precancerous lesions of the cervix, modern cervical cancer prevention strategies.

---

**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 – Зейнабедин А.М., Кулбаева С.Н.; научный дизайн – Зейнабедин А.М., Тайтели Г.А., Кулбаева С.Н.; исполнение заявленного научного исследования – Зейнабедин А.М., Тайтели Г.А., Кудайкулова Ж.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Зейнабедин А.М., Кулбаева С.Н., Абзельбекқызы Л.; создание научной статьи – Зейнабедин А.М., Кулбаева С.Н., Кудайкулова Ж.С.

**Сведения об авторах:**

**Кулбаева С.Н.** – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан, тел. +77015717933, e-mail: saltanat\_phd@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-4348-715X;

**Зейнабедин А.М. (корреспондирующий автор)** – врач-ординатор акушер-гинеколог ГКП на ПХВ «Жамбылский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии», Тараз, Республика Казахстан; тел. +7756666432, e-mail: akmaral.tk@mail.ru, ORCID ID: 0009-0009-1448-2606;

**Тайтели Г.А.** – врач акушер-гинеколог ГКП на ПХВ «Жамбылский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии», Тараз, Республика Казахстан; тел. 87754747446, e-mail: g.taiteli@bk.ru, ORCID ID: 0009-0000-2407-2066;

**Кудайкулова Ж.С.** – врач акушер-гинеколог ГКП на ПХВ «Жамбылский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии», Тараз, Республика Казахстан; тел. +77474593500, e-mail: kudaikulova\_zhanar@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-7003-182X;

**Әбзелбекқызы Л.** – врач онколог ГКП на ПХВ «Жамбылский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии», Тараз, Республика Казахстан; тел. +77021265687, e-mail: alana87a@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-6134-0522.

**Адрес для корреспонденции:** Зейнабедин А.М., ГКП на ПХВ «Жамбылский областной многопрофильный центр онкологии и хирургии», Тараз, Республика Казахстан; г. Тараз, ул. Аулиеата, 8.

# АЛМАТЫ ОБЛЫСЫНДАҒЫ АУЫЛ ТҰРҒЫНДАРЫНЫҢ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ АУРУШАҢДЫЛЫҒЫН ЭПИДЕМИОЛОГИЯЛЫҚ БАҒАЛАУ

Л.Ж. ОРАКБАЙ<sup>1</sup>, С.К. КАРАБАЛИН<sup>2</sup>, К.Б. ШЕГИРБАЕВА<sup>2</sup>, А.Н. АДІЛХАНОВА<sup>1</sup>,  
Ж.Б. БЕЙСЕНБИНОВА<sup>2</sup>, Э.И. КУСАЙЫНОВА<sup>2</sup>, А.К. ТЕКМАНОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МЕББМ «Қазақстан-Ресей медициналық университеті», Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Еңбек медицинасы, кәсіптік патология және өнеркәсіптік экология институты» мекемесі, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>КЕАҚ "С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті", Алматы, Қазақстан Республикасы

## АНДАТПА

**Өзектілігі:** Қазақстанда Өзектілігі: Соңғы жылдары Қазақстанда онкологиялық аурулардың өсуі байқалады.

Бұл тақырыптың өзектілігі ауылдық жерлердегі аурудың себептері мен динамикасын зерттеу қажеттілігіне байланысты. Қазақстанның аудандарында онкологиялық ауруларды диагностикалау, емдеу медициналық қызметтердің қолжетімділігінің төмен деңгейімен ерекшеленеді. Медициналық көмектің жеткіліксіздігі, күрделі әлеуметтік-экономикалық жағдайлар және қоршаған ортаға зиянды факторлардың әсер етуі ауыл тұрғындарын аурушаңдылыққа әкелуде. Денсаулық сақтауда тиісті басқару шешімдерін қабылдау үшін онкологиялық аурушаңдылық деңгейі мен ерекшеліктері туралы сенімді деректер қажет. Өңірдегі эпидемиологиялық талдау ресурстарды бөледі оңтайландырады. Ол ауыл тұрғындары үшін онкологиялық көмектің қолжетімділігі мен сапасын жақсартуға мүмкіндік береді.

**Зерттеудің мақсаты** – Алматы облысының ауыл тұрғындарының онкологиялық аурушаңдылығын эпидемиологиялық бағалау.

**Материалдар мен әдістер:** Алматы облысының онкологиялық қызметінің көрсеткіштеріне, қатерлі ісіктермен сырқаттанушылық бойынша материалдар мен көрсеткіштерге статистикалық өңдеу жүргізіле отырып, скринингтік бағдарламаның (2015-2020 жж.) нәтижелері бойынша ретроспективті талдау жүргізілді.

**Нәтижелері:** мақалада аурушаңдылық пен қатерлі ісікке дейінгі жағдайлардың аздап төмендеуіне қарамастан, өлім-жітім айтарлықтай төмендемейтіні көрсетілген. Қатерлі ісіктердің жалпы аурушаңдылығы бойынша аудандарды саралауды талдау қалайсыз "аудандарға Еңбекшіқазақ, Іле, Қарасай және Талғар;" салыстырмалы түрде қалайсыз" Жамбыл және Үйғыр; ал "қалайлы" Балқаш және Райымбек аудандары жататынын анықтады. Алматы облысында қатерлі ісіктермен аурушаңдылықтың барлық дерлік таралуының артуы еңбекке қабілетті халық арасында жағдайлардың көбеюімен және аурудың жасаруымен байланысты.

**Қорытынды:** Алматы облысының ауыл тұрғындарының қатерлі ісіктермен аурушаңдылығының сипаты мен үрдістерін эпидемиологиялық зерттеу нәтижелерін жалтылау жағдайды өзгерту бойынша басқарушылық күш-жігердің негізгі бағыттарын тұжырымдауға мүмкіндік береді. Алматы облысы бойынша қатерлі ісік ауруы бойынша аурушаңдығы көрсеткішінің өсуіне назар аудару қажет (өсу қарқыны – 0,5%). Алматы облысында қатерлі ісіктермен аурушаңдылық барлық таралуына қарай халықтың еңбекке қабілетті бөлігінің аурушаңдылығының қарқынды өсуіне, оның "жасаруына" байланысты. Сондықтан 40-60 жас аралығындағы алдын-алу және ерте диагностика жоғары қауіпті топтардың қалыптасуымен аурушаңдылық пен өлім-жітімнің төмендеуіне әкелуі керек.

**Түйінді сөздер:** халықтың денсаулығы, аурушаңдылық, эпидемиологиялық бағалау, скрининг, онкологиялық сақтық, алдын алу, қатерлі ісіктің ерте диагностикасы.

**Кіріспе:** Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының мәліметтері бойынша 2020 жылы әлемде бойынша 19,3 миллион қатерлі жаңа ісік жағдайы тіркеліп, 10 миллион адам қайтыс болды [1]. Дамушы елдер мен Қазақстанда онкологиялық аурулардың айтарлықтай артуы байқалып отыр. Әсіресе, ол ауыл тұрғындары арасында әлеуметтік-экономикалық және экологиялық факторлардың әсерімен байланысты жағдайда тіркеліп отыр. Медициналық қызметтерге қолжетімділіктің артуы онкологиялық аурулардың эпидемиологиясын шешуде үлкен рөл атқарады [2]. Канададағы жүргізілген зерттеулерде ауыл тұрғындары арасында онкологиялық ауруларға медициналық бағыттағы қызметтерге қол жетімділігі шектеулі екенін көрсетті. Бұл онкологиялық аурулар мен өлім-жітім көрсеткіштерінің жоғарылауына әкеледі [3]. Салыстырмалы талдауда көрсетілетін медициналық қызметтері жоғары аймақтарда онкологиялық ауруларды емдеу нәтижелері айтарлықтай жоғары екенін көрсетеді. Еуропада осыған ұқсас зерттеулер ба-

рысында шылым шегу, физикалық белсенділік пен медициналық қызметтерге қолжетімділіктің шектеулі болуы ауылдық жерлерде қатерлі ісік ауруларының жоғарылауы туралы хабарлайды [4, 5]. Қазақстан Республикасында денсаулық сақтау министрлігінің мәліметінше, ауыл тұрғындары арасында онкологиялық аурулар жоғары деңгейде болып отыр. Бірақ бұл топтың арнайы сипаттамалары жеткілікті түрде зерттелмеген. Басқа елдерде жүргізілген зерттеулер нәтижесінде аурудың алдын алудың тиімділігі мен емдеу шараларын әзірлеу үшін ауылдық жерлердегі онкологиялық ауруларды тереңірек талдау қажеттігін көрсетеді [6]. Қатерлі ісіктерді ерте анықтаудың ең маңызды аспектісі – скрининг. Яғни, халықты жаппай алдын ала тексерулер арқылы анықтау [7]. Скринингтің негізгі мақсаты - симптомсыз ісіктерді бастапқы кезеңде белсенді түрде анықтау және оларды емдеу. Қазақстан Республикасында ауруларды ерте анықтау үшін халықтың мақсатты топтары арасында алдын ала медициналық тексеруді қарасты-

ратын Ұлттық скринингтік бағдарлама жұмыс істейді. Ісікті ерте диагностикалау аурудан толық емделуге мүмкіндік береді. Ал кеш анықталған жағдайда ісіктің таралу қаупімен емдеу күрделене түседі [8].

Қазіргі уақытта скринингтік зерттеулердің арқасында онкологиялық ауруларды ерте кезеңдерінде анықтау жағдайларының артуы байқалады. Бұл оң үрдіс жалпы жағдайдың жақсарғанын және скринингтік бағдарламалардың тиімділігін көрсетеді [9].

**Зерттеудің мақсаты** – Алматы облысындағы ауыл тұрғындарының онкологиялық аурушаңдық деңгейін эпидемиологиялық бағалау.

**Материалдар мен әдістер:** Скринингтік бағдарламаның нәтижелері бойынша Алматы облысының онкологиялық қызметінің көрсеткіштеріне және қатерлі ісіктермен аурушаңдылық бойынша жиналған мәліметтерге ретроспективті талдау мен олардың көрсеткіштеріне статистикалық өңдеу жүргізілді.

ҚР-ның ДСМ ұсынған және тіркелген қатерлі ісік жағдайларының саны мен жас топтары арасындағы қатерлі ісік түрлері бойынша таралуы туралы ақпаратты қамтитын деректер пайдаланылды. Сондай-ақ, онкологиялық реестрлер арқылы жиналған деректер емделушінің жағдайлары, диагноз қою уақыты мен орны және емдеу нәтижелері туралы толық ақпаратты қамтитын деректер пайдаланылды.

Салыстырмалы сипаттамалар үшін Globocan [10] халықаралық мәліметтер базасы қолданылды. Бұл Қазақстандағы қатерлі ісік ауруы мен өлім-жітімді бас-

қа елдер мен аймақтардың деректерімен салыстыруға мүмкіндік береді.

**Нәтижелері:** Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ) [1] мәліметтері бойынша Орта Азия елдерінде басқа аймақтарға қарағанда онкологиялық аурулар орта есеппен алғанда жоғары. Мысалы: Globocan 2020 [10] деректері бойынша Қазақстанда аурушаңдық 100 000 халыққа шаққанда 89 жағдайды құрайды. Бұл Қырғызстан мен Өзбекстан тәрізді көрші елдердегі көрсеткіштерге өте жақын. Алматы облысындағы ауыл тұрғындары облыс халқының едәуір бөлігін құрайды. Соңғы санақ бойынша [11] облыс тұрғындарының шамамен 40%-ы ауылдық жерлерде тұрады. Бұл шамамен 1,5 миллион адам деген сөз. Бұл елді мекендерде қазақтармен қатар, орыстар және басқада ұлттардың басым бөлігі тұратын этникалық құрамының алуан түрлілігімен ерекшеленеді. Алматы облысы бойынша динамикалық бақылауда онкологиялық аурумен ауыратын 8902 науқас тіркелген. 2018 жылы сырқаттанушылық 1670 (салыстырмалы салмағы 123,0) болса, ал 2019 жылы жаңадан анықталған 1700 науқас тіркелген (салыстырмалы салмағы 124,1).

Алматы облысы бойынша онкологиялық аурулардың жалпы аурушаңдық деңгейі негізінде (1-сурет) «қолайсыз» аудандарға: Еңбекшіқазақ, Іле, Қарасай және Талғар (картада қызылмен белгіленген) және «салыстырмалы түрде қолайлы» аудандарға: Жамбыл мен Ұйғыр (картада сары) және «қолайлы» ауданға: Балқаш пен Райымбек (жасыл түсті) картасы жатады.



1-сурет. Қатерлі ісіктердің жалпы сырқаттану деңгейі бойынша аудандарды саралау

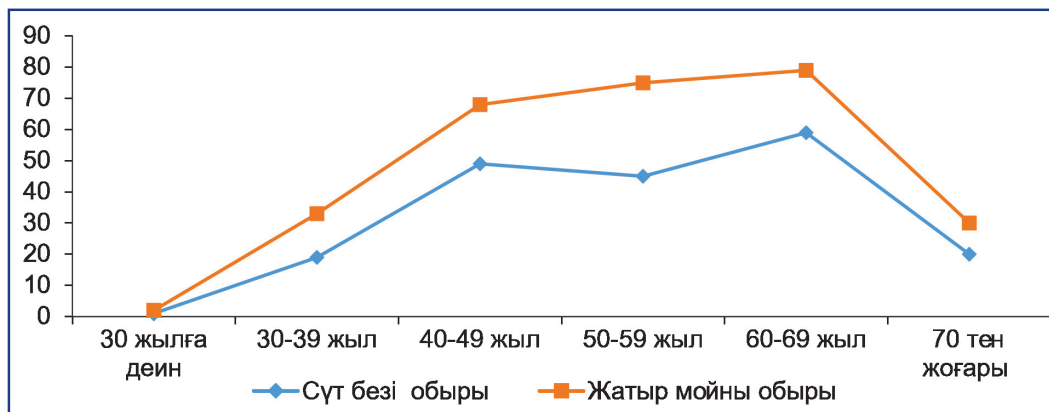
Халық арасында жас ұлғайған сайын қатерлі ісік ауруы артып отыр. Мысалы: АҚШ-та жүргізілген зерттеулерде қатерлі ісік ауруларының 60%-дан астамы 65 жастан асқан адамдарда кездесетінін көрсетті [12]. Халықты жас топтарына бөлу (мысалы, 0-17, 18-44, 45-64, 65+) қай жас топтары арасында онкологиялық аурудың көп кездесетінін талдау үшін маңызды. 2019 жылы жасына байланысты қатерлі ісіктердің аурушаңдығын талдау барысында жас санаттарында сүт безі және жатыр мойн қатерлі ісігінің басым екендігін көрсетті. Яғни: 40-49 жас (СБО – 49 жағдай, ЖМО – 19 жағдай), 50-59 жас

(СБО – 45 жағдай, ЖМО – 30 жағдай), 60-69 жас (СБО – 59 жағдай, ЖМО – 20 жағдай). Сондай – ақ 30-39 жас санатында (СБО – 19 жағдай, ЖМО -14 жағдай) (2-сурет). Егде жастағы адамдарда қатерлі ісік жиі кездесетініне қарамастан қанның қатерлі ісігі мен сүт безі қатерлі ісігі жастар арасында жоғары деңгейде байқалады.

Қатерлі ісік ерлер мен әйелдер арасында әртүрлі жиілікте көрінеді. Мысалға алсақ, өкпе мен бауыр қатерлі ісігі ерлер арасында жиі кездеседі. Ал сүт безі қатерлі ісігі әйелдер арасында жиі кездеседі. ДДСҰ мәліметтері бойынша, 2020 жылы сүт безі қатерлі ісігі бүкіл

әлем бойынша әйелдер арасында ең жоғары көрсеткішке ие болған [13]. Алматы облысында ерлер арасында өкпе қатерлі ісігі жиі кездессе, ал әйелдер арасында сүт безі қатерлі ісігі бірінші орында тұр. 2021

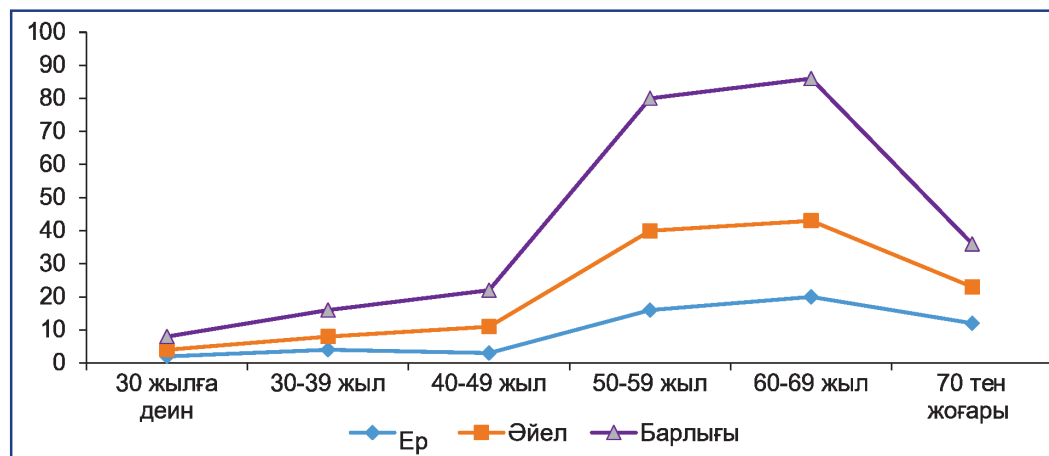
жылғы жағдай бойынша өкпе қатерлі ісігі ерлер арасындағы барлық қатерлі ісік жағдайларының 27% құрайды. Ал сүт безі қатерлі ісігі әйелдерде 32% құрап отыр [14].



2-сурет. Алматы облысының оңтүстік өңірі бойынша 2019 жылғы жасына байланысты СБО мен ЖМО сырқаттанушылық деңгейінің көрсеткіштері

Зерттеу нәтижелері бойынша тоқ ішектің қатерлі ісігі анықталған науқастардың орташа жасы  $65,2 \pm 7,45$  жасты құраса, ал оның ерлер арасында кездесу жасы  $64,8 \pm 4,48$ , ал әйелдер арасында  $65,5 \pm 5,06$  жасты құ-

рап отыр. Бұл аурудың жасқа байланысты ерекшеліктері аурудың әрбір келесі онжылдығында арта отырып 70 және одан жоғарғы жас аралығында тіпті өршу шегіне жетуімен сипатталады (3-сурет).



3-сурет. Алматы облысының оңтүстік өңірінде жас және жыныс бойынша тоқ ішек қатерлі ісігінің аурушандық көрсеткіші

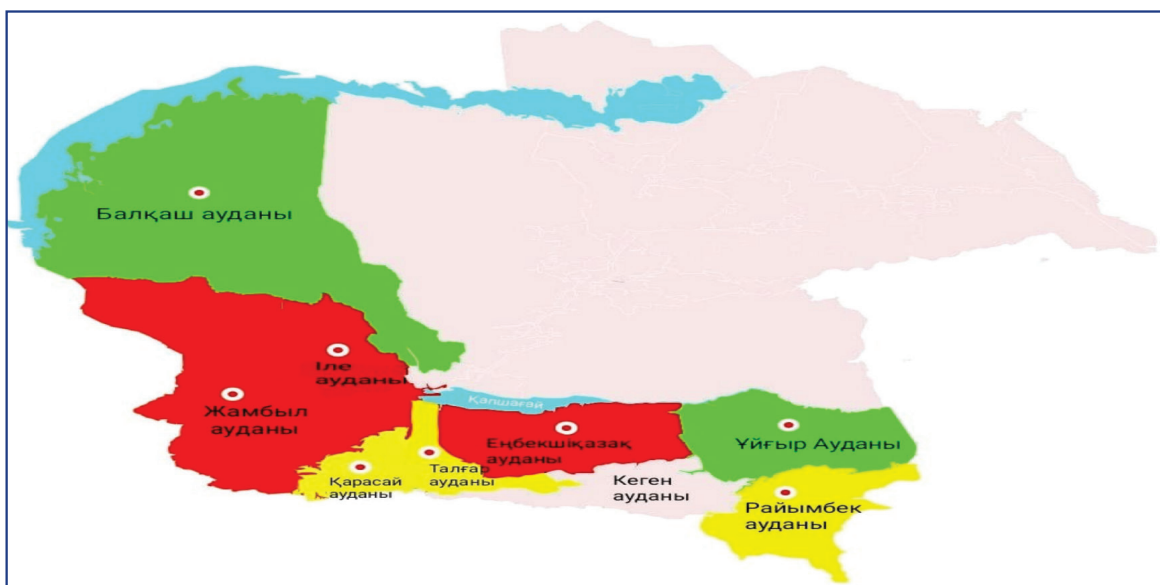
Алматы облысында онкологиялық аурулармен аурушандылық жас топтары мен жынысы бойынша таралатынын көрсетті. Бұл деректер эпидемиологиялық жағдайды саралау мен алдын алу шараларын және медициналық ресурстарды жоспарлау үшін маңызды роль атқарады. 0-17 жас аралығындағы жастар тобы бұл топтағы аурушандық салыстырмалы түрде төмен болып қалады, бірақ лейкемия және орталық жүйке жүйесінің ісіктері сияқты қатерлі ісіктердің кейбір жағдайлары әлі де тіркелуде. 2021 жылы Алматы облысында балалар арасында қатерлі ісіктің 30-ға жуық жағдайы тіркелді, бұл жалпы санның 1% - дан азын құрайды.

2021 жылы қатерлі ісік бойынша 800-ге жуық жағдайы тіркелді. Бұл жалпы санның 32% құрайды. 65 жастан асқан тұрғындар арасында бұл ең көп көрсеткішке ие болып отыр. Аудандар бойынша тік ішек қатерлі ісігінің аурушандық рейтингінің нәтижелері негізінде «қолай-

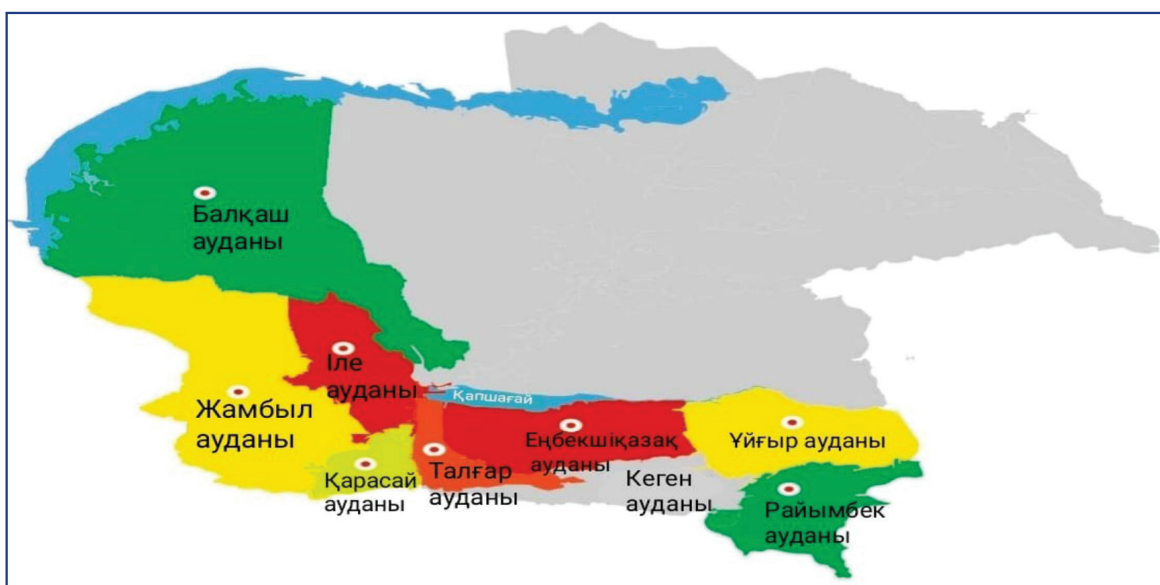
сыз» аудандарға мыналарды жатқызуға болады: Еңбекшіқазақ, Жамбыл және Іле; «салыстырмалы түрде қолайсыз» аудандарға: Қарасай, Талғар және Райымбек, ал «қолайлы» аудандарға: Балқаш және Ұйғыр аудандары жатады (4-сурет).

Сүт безі қатерлі ісігінің аурушандық деңгейін талдау нәтижелері бойынша «қолайсыз» аймақтардың рейтингі жасалды: Еңбекшіқазақ, Іле, Талғар; «салыстырмалы түрде қолайлы» аудандарға: Жамбыл, Қарасай және Ұйғыр, ал «қолайлы» аудандарға: Балқаш және Райымбек аудандары жатады (5-сурет).

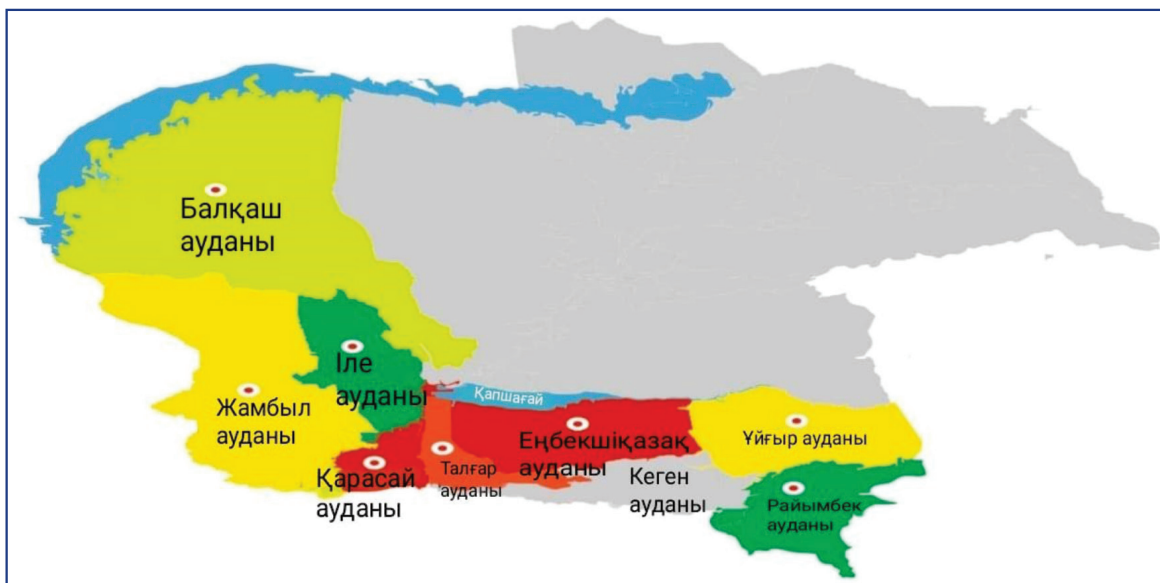
Жатыр мойын қатерлі ісігінің аурушандық деңгейі бойынша эпидемиологиялық жағдайды бағалауда «қолайсыз» аймақтарға мыналар жатады: Еңбекшіқазақ, Қарасай, Талғар; ал «салыстырмалы түрде қолайлы» аудандар: Жамбыл, Балқаш және Ұйғыр, ал «қолайлы»: Іле мен Райымбек аудандары жатады (6-сурет).



4-сурет. Алматы облысының аудары бойынша тік ішек қатерлі ісігінің сырқаттанушылық деңгейінің рейтингі



5-сурет. Сүт безі қатерлі ісігімен сырқаттанушылық деңгейі бойынша аудандардың рейтингі



6-сурет. Жатыр мойны қатерлі ісігінің ауру деңгейі бойынша аудандарды саралау



Ауыл тұрғындарының аурушаңдық деңгейіне әлеуметтік-экономикалық, экологиялық, медициналық-демографиялық және де басқа да көптеген факторлар әсер ететіні белгілі. Бірнеше зерттеулер барысында өмір сүру салты мен экологиялық қауіп факторларының маңыздылығына көз жеткіздік.

Алайда олардың әрқайсысының нақты әсерін жеке-кейін анықтау өте қиын. Сондықтан, осы зерттеудің бастапқы кезеңінен бастап сараланған тәсіл қабылданды. Яғни, оған толық көз жеткізу үшін олардың әлеуметтік-экономикалық өмір сүру жағдайларының ерекшеліктерін ескере отырып, ауыл тұрғындарының аурушаңдылық мәліметтерінің жеке статистикалық дамуын жүргізу керек.

Көптеген факторлар қатерлі ісіктердің пайда болуына әсер етеді. Бұған қоршаған ортаның ластануы, радиация, зорығу жағдайлары, ағзадағы гормоналды өзгерістер мен өндірістік аймақтар жатады. Тағыда бір себеп - дәрумендердің жетіспеушілігі. Генетиканың да маңызы зор. Жас ерекшелігіне қарай аурудың дамуында маңызды факторлардың бірі. Мысалға алсақ, халық арасында 50 жастан кейін тоқ ішектің қатерлі ісігінің даму қаупі әрбір онжылдықта екі есеге артып отыр. Бұл факторлардың барлығы онкогенді жұқпаларға қарсы егуді қамтитын тиісті алдын алу шаралары арқылы жүзеге асады. Осы қауіп факторларына әсер ету арқылы қатерлі ісіктермен аурушаңдылық пен өлім-жітімді азайтуға болады.

Жатыр мойн мен сүт безі және колоректальды қатерлі ісік үшін скринингтік қамту облыстағы аймаққа байланысты өзгереді. Жүргізілген талдау барысы аурушаңдық көрсеткіштерінің аздап төмендеуіне және ісік алды жағдайларды анықтауға қарамастан, өлім-жітім деңгейі айтарлықтай төмендемейтінін көрсетті. Аудандарды онкологиялық аурулардың жалпы аурушаңдылық деңгейі бойынша рейтингінің нәтижелері көрсеткендей: «қолайсыз» аудандарға: Еңбекшіқазақ, Іле, Қарасай және Талғар; «салыстырмалы түрде қолайлы» аудандарға: Жамбыл және Ұйғыр, ал «қолайлы» аудандарға: Балқаш және Райымбек аудандары жатты.

Арнайы әдебиеттерді талдау мен зерттеу нәтижелерінің қортындылары бойынша қатерлі ісік дамуы мен аурудың даму қаупіне әсер ететін әртүрлі эндогендік және экзогендік факторлардың - қауіп факторларының арасындағы байланысты көрсетті. Ауылдық жерлерде онкологиялық аурулар – бұл назар аударуды қажет ететін күрделі мәселе. Халықаралық зерттеулердің салыстырмалы деректері диагностикалық көрсеткіштерді жақсарту, медициналық көмектің қолжетімділігін жақсарту және алдын алу бағдарламаларын жүзеге асыру үшін тиімді стратегияларды әзірлеу қажеттілігін тағыда бір рет дәледеп отыр. Бұл әсіресе Алматы облысының ауыл тұрғындарына қатысты жағдай. Мұндай зерттеулер денсаулық сақтау жағдайын айтарлықтай жақсартып, онкологиялық аурулар деңгейін төмендеуіне мүмкіндік береді.

Қорғаныс факторының үлгісі ретінде қатерлі ісікпен ауыратын науқастардың әл-ауқаты қауіп факторы ретінде қызмет етуі мүмкін. Әйел адамдар арасында көп жағдайда тұрмыстық және әлеуметтік-экономикалық жағдайы қауіп факторлары ретінде қатерлі ісік саптысына және терапияның тиімділігіне одан әрі әсер етуі мүмкін. Қатерлі ісіктің ерте диагностикасы аурулардың өмір сүру ұзақтығын арттыруы мүмкін.

**Қорытынды:** Халықаралық және ұлттық дереккөздер ұсынған қатерлі ісік аурулары мен өлім-жітім бойынша ағымдағы деректерді талдау қатерлі ісік жаһандық деңгейде денсаулық сақтаудың ең өзекті және күрделі мәселелерінің бірі болып қала беретінін көрсетеді.

Алматы облысының ауылдық жерлерінде қатерлі ісік аурулармен аурушаңдықты эпидемиологиялық зерттеу нәтижелері мен әсіресе еңбекке қабілетті халық арасында аурушаңдық деңгейінің тұрақты өсуі, онкологиялық аурулардың «жасаруы» сияқты алаңдатарлық тенденциялардың бар екенін көрсетеді.

Осыған байланысты, жағдайды тиімді басқару мен оның өңірдегі эпидемиологиялық жағдайын жақсарту үшін негізгі жұмысты ерлер арасындағы аурушаңдықты тұрақтандыруға және одан әрі төмендетуге, сондай-ақ әйелдер арасында онкологиялық патологияның қарқынды өсуіне жол бермеуге жұмылдыру қажет.

Қатерлі ісіктерді диагностикалау мен емдеу саласындағы қол жеткен жетістіктерге қарамастан, біз анықталған қауіп факторларының алдын алу шараларын да, онкологиялық көмектің ұйымдастырушылық аспектілерін де жетілдіруді жалғастыруымыз қажет.

Ең алдымен тұрғындар арасында қатерлі ісіктің алдын алу әдістері мен қауіп факторлары туралы хабардар етуді арттыру қажет. Бұл ауылдық аймақтарға бағытталған бұқаралық ақпараттық-ағартушылық жұмыстары арқылы толық қанды жүргізілуі мүмкін. Медициналық қызметтердің қолжетімділігін арттыру үшін шалғайдағы және жетуі қиын елді мекендерде алдын алу мақсатындағы тексерулер жүргізетін мобильді медициналық бригадаларды енгізу қажет. Мүмкіндігінше шылым шегу, дұрыс тамақтанбау, физикалық белсенділік пен қоршаған орта факторларының әсер етуі сияқты факторларға назар аудару керек. Сонымен қатар, жүйелі алдын алуға бағытталған тексерулер мен скринингтік бағдарламалар (сүт безі, жатыр мойны, тоқ ішек қатерлі ісігі) туралы ақпаратты күшейту қажет. Бұл ерте скринингтік тексеруге деген мүмкіндікті арттырады. Еңбекшіқазақ, Іле, Қарасай және Талғар сияқты аурушаңдығы жоғары аудандарға ерекше назар аударатын отырып, сүт безі, жатыр мойны және тоқ ішек қатерлі ісігін ерте анықтауға бағытталған скринингтік бағдарламаларды кеңейту мен оңтайландырудың басты қағидаттарының бірі болып табылатындығына тағыда бір көз жеткіздік.

#### **Әдебиеттер тізімі:**

1. *Международное агентство по изучению рака – онкологическое агентство Всемирной организации здравоохранения. Информационный бюллетень. Последние мировые данные о раке – 2020 [Mezhdunarodnoe agentstvo po izucheniju raka – onkologicheskoe agentstvo Vsemirnoj organizacii zdoravoohranenija. Informacionnyj bjulleten'. Poslednie mirovye dannye o rake – 2020 (in Russ.)]. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1576/30/lang.ru/>*

2. *Ахмадуллин Р., Аймышев Т., Жахина Г., Эрдосов С., Бейбетова А., Аблаева А., Бинязова А., Сейл Т., Абдулакимова Д., Сегизбаева А., Семенова Ю., Гаипов А. Углубленный анализ и тенденции смертности от рака в Казахстане: совместный анализ общенациональных данных о здравоохранении. 2014-2022 годы // Рак молочной железы. – 2024. – №24(1). – С. 1340 [Ahmadullin R., Ajmyshev T., Zhahina G., Jerdosov S., Bejbetova A., Ablaeva A., Binjazova A., Sejl T., Abdulakimova D., Segizbaeva A., Semenova Ju., Gaipov A. Uglublennyj analiz i tendencii smertnosti ot raka v Kazhastane: sovместnyj analiz obshhenacional'nyh dannyh o zdoravoohranenii. 2014-2022 gody // Rak molochnoj zhelezy. – 2024. – №24(1). – S. 1340. (in Russ.)]. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13128-2>*

3. Brenner D.R., Weir H.K., Demers A.A., Ellison L.F., Louzado C., Shaw A., Turner D., Woods R.R., Smith L.M. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee. Projected estimates of cancer in Canada in 2020 // CMAJ. – 2020. – Vol. 192(9). – P. E199-E205. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191292>.
4. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022 // CA Cancer J. Clin. – 2022. – Vol. 72(1). – P. 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>.
5. Malvezzi M., Carioli G., Bertuccio P., Boffetta P., Levi F., La Vecchia C., Negri E. European cancer mortality predictions for 2019 focus on breast cancer // Ann. Oncol. – 2019. – Vol. 30(5). – P. 781-787. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz051>.
6. Ryzhov A., Korbeks M., Pineros M., Barchuk A., Andreasyan D., Dzhanklich S. Comparison of breast cancer and cervical cancer stage distributions in ten newly independent states of the former Soviet Union: a population-based study // Lancet Oncol. – 2021. – Vol. 22(3). – P. 361-369. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30674-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30674-4)
7. Мусина Д.С., Самарова У.С., Рахимжанова Ф.С., Карабаев К.С., Ибраев С.Е. Оценка состояния скрининговой программы на раннее выявление рака молочной железы в Павлодарской области // Медицина (Алматы). – 2017. – №7(181). – С. 14-17 [Musina D.S., Samarova U.S., Rahimzhanova F.S., Karabaev K.S., Ibraev S.E. Ocenka sostojanija skringingovoj programmy na rannee vyjavlenie raka molochnoj zhelezy v Pavlodarskoj oblasti // Medicina (Almaty). – 2017. – №7(181). – S. 14-17 (in Russ.)]. <http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2017/2017-07/3.pdf>
8. Баттакова Ж.Е., Токмурзиева Г.Ж., Слажнёва Т.И., Сайдмарова Т.К. Национальная скрининговая программа – крупный инновационный проект здравоохранения Казахстана // НАУ. – 2015. – №7. – С. 2-8 [Battakova Zh.E., Tokmurzieva G.Zh., Slazhnjova T.I., Sajdamarova T.K. Nacional'naja skringingovaja programma – krupnyj innovacionnyj proekt zdavoohranenija Kazahstana // NAU. – 2015. – №7. – S. 2-8. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/natsionalnaya-skriningovaya-programma-krupnyj-innovatsionnyj-proekt-zdavoohraneniya-kazahstana>
9. Ибраева Ж.Б., Хисметова З.А. Реализация скрининговых программ в Казахстане на современном этапе // Наука и здоровье. – 2012. – №5. – С. 12-13 [Ibraeva Zh.B., Hismetova Z.A. Realizacija skringingovyh program v Kazahstane na sovremennom jetape // Nauka i zdorov'e. – 2012. – №5. – S. 12-13 (in Russ.)]. [https://newjournal.ssmu.kz/upload/iblock/939/12\\_13\\_5\\_2012.pdf](https://newjournal.ssmu.kz/upload/iblock/939/12_13_5_2012.pdf)
10. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
11. Статистический бюллетень Бюро национальной статистики агентства по стратегическому планированию и реформам РК. Численность населения Республики Казахстан (на 01 октября 2024г.) [Statisticheskij bjulleten' Bjuro nacional'noj statistiki agentstva po strategicheskomu planirovaniju i reformam RK. Chislennost' naselenija Respubliki Kazahstan (na 01 oktyabrya 2024g.) (in Russ.)]. [https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/184901/?sphrase\\_id=78214](https://stat.gov.kz/ru/industries/social-statistics/demography/publications/184901/?sphrase_id=78214)
12. Ohri A., Robinson A., Liu B., Bhuket T., Wong R. Updated Assessment of Colorectal Cancer Incidence in the U.S. by Age, Sex, and Race/Ethnicity // Dig. Dis. Sci. – 2020. – Vol. 65(6). – P. 1838-1849. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05913-y>
13. 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>
14. Igissinov N., Toguzbayeva A., Khamidullina Z., Telmanova Z., 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 Kazakhstan, trends and Geographic Distribution // Asian Pacific J. Cancer Prev. – 2023. – Vol. 24(10). – P. 3361-3371. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.10.3361>

## АННОТАЦИЯ

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ОНКОЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СЕЛЬСКОГО НАСЕЛЕНИЯ АЛМАТИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.Ж. Орақбай<sup>1</sup>, С.К. Карабаев<sup>1</sup>, К.Б. Шегирбаева<sup>2</sup>, А.Н. Адильханова<sup>1</sup>,  
Ж.Б. Бейсенбинова<sup>3</sup>, Э.И. Кусайынова<sup>3</sup>, А.К. Текманова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ЧУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

<sup>2</sup>Учреждение «Институт медицины труда, профессиональной патологии и промышленной экологии, Алматы, Республика Казахстан»

<sup>3</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

**Актуальность:** За последние десятилетия в Казахстане наблюдается рост онкологических заболеваний, что становится серьезной медико-социальной проблемой. Актуальность этой темы обусловлена необходимостью исследования причин и динамики заболеваемости в различных регионах, включая сельскую местность. Сельские районы Казахстана отличаются более низким уровнем доступности медицинских услуг, включая диагностику и лечение онкологических заболеваний. Недостаточное медицинское обслуживание, сложные социально-экономические условия и возможное воздействие вредных факторов окружающей среды делают сельское население более уязвимым перед заболеваниями, включая рак. Для принятия адекватных управленческих решений в здравоохранении необходимы достоверные данные об уровне и особенностях онкозаболеваемости. Эпидемиологический анализ в разрезе региона позволит оптимизировать распределение ресурсов, улучшить доступность и качество онкологической помощи для сельского населения Алматинской области.

**Цель исследования** – эпидемиологическая оценка онкозаболеваемости сельского населения Алматинской области.

**Методы:** Проведен ретроспективный анализ показателей онкологической службы Алматинской области, материалов по заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) по результатам скрининговой программы (2015-2020 гг.) и статистическая обработка показателей.

**Результаты:** Несмотря на небольшое снижение заболеваемости и предраковых состояний, уровень смертности от ЗНО среди сельского населения Алматинской области существенно не снижается. Анализ ранжирования районов по общей заболеваемости ЗНО выявил, что к «неблагополучным» районам относятся Енбекшиказахский, Илийский, Карасайский и Талгарский; к «относительно благополучным» — Жамбылский и Уйгурский; а к «благополучным» — Балхашский и Райымбекский. Рост заболеваемости ЗНО почти всех локализаций среди населения Алматинской области связан с увеличением числа случаев среди трудоспособного населения и омоложением болезни.

**Заключение:** Обобщение результатов эпидемиологического исследования характера и тенденций заболеваемости ЗНО сельского населения Алматинской области позволяет сформулировать основные направления управленческих усилий по изменению ситуации. Необходимо обратить внимание на рост показателя заболеваемости ЗНО по Алматинской области (темпы прироста – 0,5%). Заболеваемость ЗНО в Алматинской области практически всех локализаций обусловлена интенсивным ростом заболеваемости трудоспособной части населения, ее «омоложением». Поэтому профилактика и ранняя диагностика в возрасте 40-60 лет с формированием групп повышенного риска должна вести к снижению заболеваемости и смертности от ЗНО.

**Ключевые слова:** здоровье населения, заболеваемость, эпидемиологическая оценка, скрининг, онконадзорность, профилактика, ранняя диагностика рака.

## ABSTRACT

**EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF CANCER INCIDENCE IN THE RURAL POPULATION OF THE ALMATY REGION****L.J. Orakbai<sup>1</sup>, S.K. Karabalin<sup>1</sup>, K.B. Shegirbaeva<sup>2</sup>, A.N. Adilkhanova<sup>1</sup>, J.B. Beysenbinova<sup>3</sup>, E.I. Kussainyova<sup>3</sup>, A.K. Tekmanova<sup>3</sup>**<sup>1</sup>«Kazakh-Russian Medical University» Non-Commercial Educational Institution, Almaty, the Republic of Kazakhstan;<sup>2</sup>Institute of Occupational Medicine, Professional Pathology and Industrial Ecology, Almaty, the Republic of Kazakhstan;<sup>3</sup>«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** In recent decades, there has been an increase in oncological diseases in Kazakhstan, becoming a serious medical and social problem. The relevance of this topic is due to the need to study the causes and dynamics of morbidity in various regions, including rural areas. A lower level of accessibility to medical services, including diagnosis and treatment of oncological diseases, characterizes rural areas of Kazakhstan. Insufficient medical care, difficult socio-economic conditions, and the possible impact of harmful environmental factors make rural populations more vulnerable to diseases, including cancer. To make adequate management decisions in healthcare, reliable data on the level and characteristics of cancer are needed. Epidemiological analysis in the region's context will optimize resource allocation and improve the availability and quality of cancer care for the rural population of the Almaty region.

**The study aimed to provide an epidemiological assessment of cancer incidence in the rural population of the Almaty region.**

**Methods:** The study included a retrospective analysis of the indicators of the oncological service of the Almaty region, materials on the incidence of malignant neoplasms based on the screening program's results (2015-2020), and statistical processing of indicators.

**Results:** Despite a slight decrease in morbidity and precancerous conditions, the mortality rate did not decrease significantly. The ranking of districts by the general incidence of malignant neoplasms revealed that the "disadvantaged" districts included the Enbekshikazakh, Ili, Karasai, and Talgar districts; the "relatively prosperous" — Zhambyl and Uygur; and the "prosperous" — the Balkhash and Raiymbek districts. The increase in the incidence of malignant neoplasms in almost all localizations in the Almaty region was due to increased cases among the able-bodied population and the rejuvenation of the disease.

**Conclusion:** Summarizing the results of an epidemiological study of the nature and trends of the incidence of malignant neoplasms in the rural population of the Almaty region allows us to formulate the main directions of managerial efforts to change the situation. It is necessary to pay attention to the increase in cancer incidence in the Almaty region (the growth rate is 0.5%). The incidence of malignant neoplasms in almost all localizations of the Almaty region is due to the intensive increase in the incidence of the able-bodied part of the population's "rejuvenation." Therefore, prevention and early diagnosis at the age of 40-60 years with the formation of high-risk groups should lead to a decrease in morbidity and mortality.

**Keywords:** public health, morbidity, epidemiological assessment, screening, cancer awareness, prevention, early cancer diagnosis.

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

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

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

**Авторлардың үлесі:** концепцияға қосқан үлесі – Қарабалин С.Қ.; ғылыми дизайн – Орақбай Л.Ж.; мәлімделген ғылыми зерттеулерді жүзеге асыру – Шегірбаева Қ.Б., Әділханова А.Н.; мәлімделген ғылыми зерттеулердің интерпретациясы – Бейсенбинова Ж.Б.; ғылыми мақаланың құрылуы – Құсайынова Е.И., Текманова А.Қ.

**Авторлар деректері:**

**Орақбай Л.Ж.** – м.ғ.д., профессор, Гигиена және Эпидемиология Кафедрасы меңгеруші, «ҚРМУ» МЕМБМ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: +77757204572, e-mail: orakbai @ medkrmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-0365-0979;

**Қарабалин С.Қ.** – м.ғ.д., Гигиена және Эпидемиология Кафедрасы профессорі, «ҚРМУ» МЕМБМ, Алматы қ.,

Қазақстан Республикасы, тел.: +77077386127, e-mail: serik.sk@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-5557-2511;

**Шегірбаева Қ.Б.** – Кәсіптік медицина, кәсіптік патология және өндірістік экология институты директорының оқу ісі жөніндегі орынбасары, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел.: +77757204572, e-mail: shegirbaeva-k@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-9014-925X;

**Әділханова А.Н.** – м.ғ.к., Гигиена және Эпидемиология Кафедрасы доценті, «ҚРМУ» МЕМБМ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, тел.: +77757204572, e-mail: adilkhanova.azhar@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8152-9288;

**Бейсенбинова Ж.Б.** – Эпидемиология және АИВ-инфекциясы курсы кафедрасының ассистенті, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: +77473851357, e-mail: beysenbinova.z@kaznmu.kz, ORCID ID: 0000-0003-3984-1504;

**Құсайынова Е.И.** – қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасының ассистенті, С.Д. Асфендиярова атындағы ҚазҰМУ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: +77752867270, e-mail: izbasarova.emira@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6169-9204;

**Текманова А.Қ. (корреспондент автор)** – м.ғ.к., қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасының доценті, С.Д. Асфендиярова атындағы ҚазҰМУ, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел.: +77471225380, e-mail: tekmanova2014@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2347-3359.

**Хат-хабарларға арналған мекен-жай:** Текманова А.Қ., атындағы ҚазҰМУ. С.Д. Асфендиярова, Төле би 99, Алматы 050012, Қазақстан Республикасы.

# ШЫМКЕНТ ҚАЛАСЫ БОЙЫНША АУЫЗ ҚУЫСЫНЫҢ ҚАТЕРЛІ ІСІКТЕРІМЕН СЫРҚАТТАНУШЫЛЫҚТЫ ТАЛДАУ

*Г.Е. КАЛДЫГОЗОВА<sup>1</sup>, Ж.С. РЫСБАНБЕТОВА<sup>2</sup>, С.И. ТУРГУНБАЕВА<sup>3</sup>,  
И.С. САРКУЛОВА<sup>4</sup>, Т.М. ТАУКЕБАЙ<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>«Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>№ 7 Қалалық клиникалық аурухана, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>Облыстық клиникалық аурухана, Шымкент, Қазақстан Республикасы

<sup>4</sup>Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан Республикасы

## АНДАТПА

**Өзектілігі:** Қазақстанда ауыз қуысының қатерлі ісігінің негізгі себебі болып табылатын зиянды әдеттермен (темекі шегу, алкогольді ішу, есірткі қолдану және т.б.) өмір сүретін адамдардың саны еселеп өсуде. Ауыз қуысы қатерлі ісігі ұзақ уақыт симптомсыз жүретіндіктен, өте кеш сатысында анықталады. Бұл жағдайды алдын алу мақсатында халықты профилактикалық шаралармен ақпараттандыру, скринингтік тексерістер уақытылы өткізу болып табылады.

**Зерттеу мақсаты:** Шымкент қаласы бойынша 2019-2022 жылдарға арналған ауыз қуысы қатерлі ісігінен халықтың аурушаңдық және өлім-жітім көрсеткіштерін талдау.

**Әдістері:** Шымкент қаласының онкологиялық диспансерінде 2019-2022 жж. аралығындағы ауыз қуысының қатерлі ісігі бар науқастарға ретроспективті зерттеу жүргізілді.

**Нәтижелері:** Шымкент қаласында осы патологияны ерте кезеңде анықтау пайызының төмендігі ауыз қуысы қатерлі ісіктерін ерте анықтау бойынша Шымкент қаласындағы дәрігерлік амбулатория қызметінің жұмысын жандандыру қажеттілігін тудырады.

**Қорытынды:** Медициналық көмектің кепілдік берілген көлемі аясында тек ауылдық жерлерде ғана емес, қалаларда да зиянды әдеттері бар 40 жасстан 70 жасқа дейінгі ерлер ауыз қуысы қатерлі ісігін ерте анықтау мақсатында жылына бір рет тексерілуден өтуді ұсынамыз.

**Түйінді сөздер:** ауыз қуысының қатерлі ісігі, қауіп факторлары, ауыз қуысы, профилактика, аурушаңдық.

**Кіріспе:** Елімізде зиянды әдеттермен (темекі шегу, алкоголь пайдалану, наркотикалық өнімдер қолдану т.б.) өмір сүретін халықтар саны шарықтап өсуде, бұл дегеніміз ауыз қуысының қатерлі ісігіне алып келетін 1-ші жағдай. Ауыз қуысы қатерлі ісігі ұзақ уақыт симптомсыз жүретіндіктен, өте кеш сатысында анықталады [1]. Өлім-жітім бойынша ауыз қуысы қатерлі ісігі, жүрек-қан тамырлар жүйесінің ауруларынан кейінгі орынды алады. Ауыз қуысының қатерлі ісігінің аурушаңдық жиілігі сапалық және сандық факторларға байланысты, темекі шегетін және наркотикалық өнімдерді тұтынатын адамдардың зиянды әдеттері жоқ адамдарға қарағанда ауыз қуысының қатерлі ісігімен аурушаңдық жиілігі 8,4 есе жоғары [2]. Ауыз қуысының қатерлі ісігі Үндістан, Тайвань, Шри-Ланка, Пәкістан және Бангладеш сияқты елдерде жиі кездеседі. Әсіресе төмен табысы бар және әлеуметтік жағдайы төмен және қоршаған ортадағы канцерогендер, алкоголь, инфекциялық агенттер және темекі шегу сияқты қауіп факторлары бар халықтар арасында кең етек жайған. Жұтқыншақ қатерлі ісігі жаһандық қатерлі ісіктердің ішінде маңыздысы болып табылады. Темекі мен алкоголь ауыз қуысының қатерлі ісігінің негізгі қауіп факторлары болып саналады. Түтінсіз темекіде ауыз қуысының қатерлі ісігін тудырады, бұл туралы онкологиялық зерттеулер жөніндегі халықаралық агенттік растады [3,4]. Басқада көптеген қауіп факторлары бар: темекі шегу, алкогольді тұтыну, дұрыс тамақтанбау, HPV вирусы, көп мөлшерде алкоголь-

ді шайғыштар, ауыз қуысының гигиенасын сақтамау, иммундық жүйенің төмендеуі, генетикалық факторлар және т.б. Ауыз қуысының қатерлі ісігі қалыпты ауыз қуысының физиологиясына қатты әсер етеді. Қалыпты физиологиясының бұзылуы лейкоплакия, эритроплакия, субмукозальды фиброз, шылым шегетіндерде байқалатын таңдайдың зақымдануы және актиникалық кератоз сияқты қатерлі аурулардың дамуына алып келеді.

**Зерттеу мақсаты:** Шымкент қаласы бойынша 2019-2022 жылдарға арналған ауыз қуысы қатерлі ісігінен халықтың аурушаңдық және өлім-жітім көрсеткіштерін талдау.

**Зерттеу әдістері:** Шымкент қаласының онкологиялық диспансерінде 2019-2022 жж. аралығындағы ауыз қуысының қатерлі ісігі бар науқастарға ретроспективті зерттеу жүргізілді. Алдын ала науқастың рұқсатымен ауру тарихынан деректер алынды. Біз талдауды төменде көрсетілген науқастар арасында жүргіздік:

- бұрын диагноз қойылған және бірінші рет ауыз қуысының қатерлі ісігі бар науқастар.

Өмірінде алғаш рет анықталған науқастардың диагнозы мынадай жолдармен анықталған:

а. өз бетінше қаралу арқылы

б. Профилактикалық тексеру

в. Скринингтік тексерулер

Науқастардың ішінде

- Диагноз морфологиялық жолмен расталған

- Аурудың бір сатысы бар

Сонымен қатар

- а. Диагноз расталмаған
- б. Ақпарат болған жоқ
- в. Базолиома диагнозы қойылған
- г. Басқа аурудан қайтыс болған науқастарда болды.

Соңғы 4 жылда есепке алынған науқастардың ішінде жасы 40 пен 60 жас аралығындағы науқастар болды.

Осы зерттеуде зерттелген қатерлі ісіктердің ішіне тіл, ауыз қуысы, жұтқыншақ және таңдай қатерлі ісіктері кіреді. Деректер Microsoft Excel бағдарламасына енгізілді және Әлеуметтік ғылымдарға арналған статистикалық пакеттің (SPSS) 16 нұсқасы арқылы талданды.

**Нәтижелері:** Ауыз қуысының қатерлі ісігі бар барлығы 68 науқас болды. Науқастардың жасы 40-60 жас. Біздің зерттеуімізге әйелдер де, ерлер де қатысты. 2019 жылы 19 науқас, 2020 жылы 14 науқас, 2021 жылы 15 науқас, 2022 жылы 20 науқасқа ауыз қуысының қатерлі ісігі диагнозы қойылған.

Өмірінде алғаш рет анықталған науқастардың ішінде 2019 жылы

- а. өз бетінше қаралу арқылы -15адам
- б. Профилактикалық тексеру-0
- в. Скринингтік тексерулер -0

2020ж ылы

- а. өз бетінше қаралу арқылы-13адам
- б. Профилактикалық тексеру-0
- в. Скринингтік тексерулер -0

2021 жылы

- а. өз бетінше қаралу арқылы-9
- б. Профилактикалық тексеру-6
- в. Скринингтік тексерулер-1

2022 жылы

- а. өз бетінше қаралу арқылы-5
- б. Профилактикалық тексеру-14
- в. Скринингтік тексерулер-0

Соңғы 5 жылда есепке алынған науқастар ішінде диагнозы морфологиялық расталған науқастар саны: 2019 жылы – 4, 2020 жылы – 19, 2021 жылы – 25, 2022 жылы – 4 науқас болды. 1-4 кестелерде 2019-2022 жылдар арасында Шымкент қаласының Онкологиялық орталығында тіркелген ауыз қуысының қатерлі ісіктері бар науқастар туралы мәліметтертер жазылған. Кестелерде жалпы төрт бағыт бойынша талдау жасадық. Олар ағымдағы жылы есепке алынған науқастар, өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастар, ағымдағы жылы есептен шығарылған науқастар, соңғы 5 жылда есепке алынған науқастар болып төрт үлкен топқа бөлдік және оларды топшаларға бөліп қарастырдық.

**1-Кесте. 2019 жылға Шымкент қаласының Онкологиялық орталығында тіркелген ауыз қуысының қатерлі ісіктері бар науқастардың контингенттері**

Көрсеткіш	Көрсеткіштің мәні		
Ағымдағы жылы есепке алынғандар	Бұрын анықталған диагнозы бар науқастар	4	
	Өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастар	15	
Өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастардың арасында анықталды	өз бетінше қаралу арқылы	Барлығы	15
		Оның ішінде 1-2 кезең	8
	Профилактикалық тексерістер арқылы	Барлығы	
		Оның ішінде 1-2 кезең	
Скринингтік тексерістер арқылы	Оның ішінде 1-2 кезең		
Ағымдағы жылы есептен шығарылғандар	Диагноз морфологиялық тұрғыдан расталды	15	
	Аурудың бір сатысы болды:		
	I кезең	2	
	II кезең	6	
	III кезең	2	
	IV кезең	5	
	Барлығы	90	
	Шығып кетті	86	
	Диагноз расталмаған		
	Ақпарат болған жоқ	1	
	Базолиома диагнозы қойылған		
Басқа аурудан қайтыс болды	3		
Соңғы 5 жылда есепке алынған науқастар		27	

**2-Кесте. 2020 жылға Шымкент қаласының Онкологиялық орталықта тіркелген ауыз қуысының қатерлі ісіктері бар науқастардың контингенттері**

Көрсеткіш	Көрсеткіштің мәні		
Ағымдағы жылы есепке алынғандар	Бұрын анықталған диагнозы бар науқастар	1	
	Өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастар	13	
Өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастардың арасында анықталды	өз бетінше қаралу арқылы	Барлығы	9
		Оның ішінде 1-2 кезең	9
	Профилактикалық тексерістер арқылы	Барлығы	
		Оның ішінде 1-2 кезең	
Скринингтік тексерістер арқылы	Оның ішінде 1-2 кезең		

Ағымдағы жылы есептен шығарылғандар	Диагноз морфологиялық тұрғыдан расталды	14
	Арудың бір сатысы болды	
	I кезең	3
	II кезең	6
	III кезең	2
	IV кезең	2
	Барлығы	9
	Шығып кетті	3
	Диагноз расталмаған	
	Ақпарат болған жоқ	
	Базолиома диагнозы қойылған	
Басқа арудан қайтыс болды	6	
Соңғы 5 жылда есепке алынған науқастар	19	

### 3-Кесте. 2021 жылға Шымкент қаласының Онкологиялық орталықта тіркелген ауыз қуысының қатерлі ісіктері бар науқастардың контингенттері

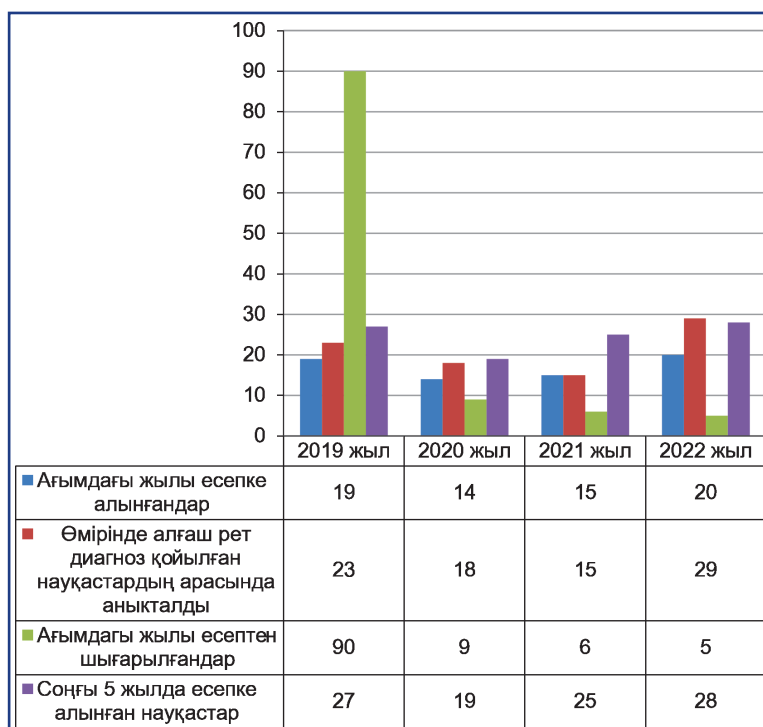
Көрсеткіш	Көрсеткіштің мәні		
Ағымдағы жылы есепке алынғандар	Бұрын анықталған диагнозы бар науқастар		
	Өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастар		
Өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастардың арасында анықталды	өз бетінше қаралу арқылы	Барлығы	9
		Оның ішінде 1-2 кезең	5
	Профилактикалық тексерістер арқылы	Барлығы	6
		Оның ішінде 1-2 кезең	2
		Барлығы	
	Скринингтік тексерістер арқылы	Оның ішінде 1-2 кезең	
Ағымдағы жылы есептен шығарылғандар	Диагноз морфологиялық тұрғыдан расталды		15
	Арудың бір сатысы болды		
	I кезең		1
	II кезең		6
	III кезең		6
	IV кезең		
	Барлығы		6
	Шығып кетті		
	Диагноз расталмаған		
	Ақпарат болған жоқ		
	Базолиома диагнозы қойылған		
	Басқа арудан қайтыс болды		6
Соңғы 5 жылда есепке алынған науқастар			25

### 4-Кесте. 2022 жылға Шымкент қаласының Онкологиялық орталықта тіркелген ауыз қуысының қатерлі ісіктері бар науқастардың контингенттері

Көрсеткіш	Көрсеткіштің мәні		
Ағымдағы жылы есепке алынғандар	Бұрын анықталған диагнозы бар науқастар		
	Өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастар		
Өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастардың арасында анықталды	өз бетінше қаралу арқылы	Барлығы	5
		Оның ішінде 1-2 кезең	2
	Профилактикалық тексерістер арқылы	Барлығы	14
		Оның ішінде 1-2 кезең	8
		Барлығы	
	Скринингтік тексерістер арқылы	Оның ішінде 1-2 кезең	
Ағымдағы жылы есептен шығарылғандар	Диагноз морфологиялық тұрғыдан расталды		20
	Арудың бір сатысы болды		
	I кезең		4
	II кезең		6
	III кезең		7
	IV кезең		3
	Барлығы		5
	Шығып кетті		3
	Диагноз расталмаған		
	Ақпарат болған жоқ		
	Базолиома диагнозы қойылған		
Басқа арудан қайтыс болды		2	
Соңғы 5 жылда есепке алынған науқастар			28

Зерттеу жұмысымызда анықталғандай ағымдағы жылы есепке алынған науқастар 2019 жылы 19 болған, 2020 жылы 14 болған, 2021 жылы 15 болған, 2022 жылы 20 болған. Есепке алынған науқастардың ішінде 2022 жылы саны артып отыр. Өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастардың арасында 2019 жылы 23 науқас, 2020 жылы 18 науқас, 2021 жылы 15 науқас, 2022 жылы 20 науқас анықталды. Ағымдағы жылы есептен шығарылғандар арасынан 2019 жылы 90 болса, 2020 жылы 9 болған, 2021 жылы 6 болған, 2022 жылы 5 болған. Соңғы 5 жылда есепке алынған науқастар дадың ішінен 2019

жылы 27 боса, 2020 жылы 19, 2021 жылы 25 болған, 2022 жылы 28 болған. Анықталған көрметкіштерімізді топшаларға бөліп қарастырдық. 1 суретте бейнеленгендей ағымдағы жылы есепке алынғандар санының жоғары болуы 2022 жылы анықталған. Өмірінде алғаш рет диагноз қойылған науқастардың арасында ең жоғары көрсеткіш 22 жылы анықталған. Ағымдағы жылы есептен шығарылғандар есе керісінше төмен көрсеткіш 2022 жылы анықталған. Соңғы 5 жылда есепке алынған науқастардың ішінде ең жоғары көрсеткіш 2022 жылы болған.



1-сурет. 2019-2022 жылдары Шымкент қаласының Онкологиялық орталығында тіркелген ауыз қуысының қатерлі ісіктері бар науқастардың контингенттері

Ауыз қуысының қатерлі ісігі алғашқы кезеңдерінде ауырсынусыз және ешқандай белгісіз бастау алады, пациенттер белгілер пайда болған кезде ғана дәрігер көмегіне жүгінеді. Ісіктер әдетте ауыз қуысының шырышты қабатында ақ, қызыл немесе дақты зақымданулармен көрініс табады. Көбінесе бірінші ауыз қуысы зақымдалады, содан кейін патологиялық процесс жұтқыншаққа өтеді. Ауыз қуысының зақымдануының көп бөлігі ауыз қуысында орналасқан (ұрттың шырышты қабаты, вестибулярлық аппараттың шырышты қабаты және альвеолярлы өсінді). Сонымен бірге біз ауыз қуысы қатерлі ісігінің жас санатына байланысты қауіп факторларын анықтадық. Жалпы алғанда 40-50 жас тобында 40 жағдай (22,18%) және 50-60 жас аралығындағы 28 жағдай (18,75%) тіркелді. Жалпы саны 68 жағдай. Зиянды әдеті бар адамдар арасында темекі шегу 48 (75,5%), ал алкогольдік сусындар шамамен 20-да (24,5%) кең таралған.

**Талқылау:** Жалпы, біздің зерттеуімізде ауыз қуысының қатерлі ісігінің жоғарылауы анықталған жоқ. Ісіктің алғашқы сатысында анықталған жағдайда ғана ауыз қуысының қатерлі ісігін сәтті емдеп жазуға болады. Ауыз қуысының қатерлі ісігінің ерте диагностикасы

өте маңызды, өйткені ол уақытылы қолайлы терапияны таңдауға көмектеседі, ал бұл өз кезегінде жақсы нәтижелерге алып келеді. Біздің зерттеуімізде пациенттер ауыз қуысының қатерлі ісігінің бар екенін салмақ жоғалту және т.б. клиникалық белгілер пайда болған соң ғана байқаған. Кеш анықтау және диагноз ауру және өлімге тікелей пропорционалды [6].

Ерте кезеңдерде олар асимптоматикалық болғандықтан, ауыз қуысының қатерлі ісігін анықтау қиынға соғады. Сондықтан ерте сатыдағы диагноз пациенттердің өмір сүру деңгейін жоғарылату үшін өте маңызды. Ерте анықталған кезде өмір сүру деңгейі шамамен 80-90% құрайды [5, 6].

Анықтаудың кешігуі өлім-жітімнің жоғарылауына әкеледі. Емдеудің бірнеше нұсқалары болғанына қарамастан, бұл төмен өмір сүру деңгейі жақсарған жоқ. Демек, негізгі мақсат-ауыз қуысының қатерлі ісігінен болатын өлім-жітім азайып, бақылауда болуы үшін ең алдымен алдын алу шараларына назар аудару. Емдеу стратегияларындағы соңғы жетістіктерге қарамастан, ауыз қуысының қатерлі ісігінің өмір сүру деңгейі төмен болып қала береді. Жалпы, жергілікті таралған (III немесе IV кезең) OSCC бар науқастардың өмір сүру деңгейі

ерте сатыдағы науқастардың өмір сүруінің 50% - дан азын құрайды. Себебі, әдетте, ауыз қуысының қатерлі ісігі бар науқастарда жатыр мойны лимфа түйіндерінің метастаздары нашар болжамды көрсетеді. Сілекей безінің патологиясын қоспағанда, ауыз қуысының зақымдануының көпшілігі 45 жастан кейін пайда болды, бұл басқа зерттеулерде алынған нәтижелерді растайды [7, 8]. Бұл нәтижелер ауыз қуысында барлық жаман әдеттер мен парафункциялардың, сондай-ақ ятрогендік факторлардың жиналуына байланысты болуы мүмкін. Алынбалы протездер, кең сезімдер, ятрогендік факторлар мен әдеттер егде жастағы адамдарға тән [9, 10].

Хирургиялық әдістер мен адьювантты химиотерапияның жетістіктеріне қарамастан, ауыз қуысының қатерлі ісігіс бар науқастар үшін болжам нашар болып қала береді. Бір мезгілде операциядан кейінгі химиотерапия кезінде жалпы 5 жылдық өмір сүру аздап жақсарды (сәулелік терапия және онкология тобының және еуропалық онкологиялық зерттеулер мен емдеу ұйымының зерттеулері көрсеткендей). Алайда, ауыз қуысының қатерлі ісігі бар науқастардың өмір сүруін және басқа нәтижелерін одан әрі жақсарту үшін пациент, ісік, алдыңғы аурулар арасындағы күрделі қатынастарды есепке алу қажет. Қатерлі ісіктерді және ауыз қуысының басқа да пайда болуы мүмкін қатерлі ауруларды ерте анықтау үшін скринингтік процедураларға уақытылы келу керек [11].

**Қорытынды:** Ауыз қуысы-бұл шырышты қабықтың әртүрлі зақымдануы пайда болатын орын. Олардың пайда болуын зиянды әдеттер мен ятрогендік факторларды ерте анықтау және жою арқылы шектеуге болады, әсіресе олардың дамуына бейім-ауыз және ерін кіреберістері. Қорытындылай келе келесі профилактикалық шараларды ұсынамыз:

1. Уақтылы профилактикалық скринингтік тексеру.
2. Ауыз қуысының шырышты қабығының зақымдануының барлық ықтимал одонтогендік және ятрогендік себептерін жоққа шығару.
3. Жаман әдеттерді анықтау және жою.
4. Қайталану қаупін азайту үшін хирургиялық емді барлық себеп факторларын дұрыс анықтап, жойғаннан кейін ғана жүргізу керек. Сонымен қатар медициналық көмектің кепілдік берілген көлемі аясында тек ауылдық жерлерде ғана емес, қалаларда да зиянды әдеттері бар

40 жастан 70 жасқа дейінгі ерлер ауыз қуысы қатерлі ісігін ерте анықтау мақсатында жылына бір рет тексерілуден өтуді ұсынамыз.

#### Әдебиеттер тізімі:

1. Романенко И.Г., Горобец С.М., Джерелей А.А., Крючков Д.Ю., Каминская Е.И. Анализ эпидемиологии злокачественных новообразований слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ у населения Республики Крым // Крым. терапевт. журн. – 2016. – №. 3 (30). – С. 52-57 [Romanenko I.G., Gorobec S.M., Dzherelej A.A., Kryuchkov D.Yu., Kaminskaya E.I. Analiz e'pidemiologii zlokachestvennykh novoobrazovaniy slizistoy obolochki polosti rta i krasnoj kajmy губ u naseleniya Respubliki Krym // Krym. Terapevt. Zhurn. – 2016. – №. 3 (30). – S. 52-57 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-epidemiologii-zlokachestvennykh-novoobrazovaniy-slizistoy-obolochki-polosti-rta-i-krasnoy-kaymy-gub-u-naseleniya-respubliki-krym>
2. Montero P.H., Patel S.G. Cancer of the Oral Cavity // Surg. Oncol. Clin. North Am. – 2015. – Vol. 24 (3). – P. 491-508. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979396/>
3. Petersen P.E. Oral cancer prevention and control – The approach of the World Health Organization // Oral Oncol. – 2009. – Vol. 45(4-5). – P. 454-460. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.05.023>
4. Kaneko M.K., Yamada S., Itai S., Chang Y.-W., Nakamura T., Yanaka M., Kato Y. Elucidation of the critical epitope of an anti-EGFR monoclonal antibody EMab-134 // Biochem. Biophys. Rep. – 2018. – Vol. 14. – P. 54-57. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2018.03.010>
5. Ettinger K.S., Ganry L., Fernandes R.P. Oral Cavity Cancer // Oral Maxillofac. Surg. Clin. North Am. – 2019. – Vol. 31(1). – P. 13-29. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2018.08.002>
6. Raj A., Ramesh G., Pathak S. Assessment of hospital-based prevalence of oral cancer among population of Kanpur, Uttar Pradesh // J. Exp. Ther. Oncol. – 2018. – Vol. 12(3). – P. 193-199. <https://europepmc.org/article/med/29790309>
7. D'souza S., Addepalli V. Preventive measures in oral cancer: An overview // Biomed. Pharmacother. – 2018. – Vol. 107. – P. 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.114>
8. Chamoli A., Gosavi A.S., Shirwadkar U.P., Wangdale K.V., Behera S.K., Kurrey N.K., Kalia K., Mandoli A. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics // Oral Oncol. – 2021. – Vol. 121. – Art. no. 105451. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105451>
9. Tran Q., Maddineni S., Arnaud E.H., Divi V., Megwalu U.C., Topf M.C., Sunwoo J.B. Oral cavity cancer in young, non-smoking, and non-drinking patients: A contemporary review // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2023. – Vol. 190. – Art. no. 104112. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104112>
10. Kilinc A., Saruhan N.E.S.R.İ.N., Gundogdu B., Yalcin E., Ertas U., Urvaszoglu G. Benign tumors and tumor-like lesions of the oral cavity and jaws: An analysis of 709 cases // Nigerian J. Clin. Pract. – 2017. – Vol. 20(11). – P. 1448-1454. <https://www.ajol.info/index.php/njcp/article/view/165751>
11. Warnakulasuriya S., Kerr A.R. Oral cancer screening: past, present, and future // J. Dent. Res. – 2021. – Vol. 100(12). – P. 1313-1320. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/00220345211014795>

#### АННОТАЦИЯ

### АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОЛОСТИ РТА В ГОРОДЕ ШЫМКЕНТЕ

Г.Е. Калдыгозова<sup>1</sup>, Ж.С. Рысбанбетова<sup>2</sup>, С.И. Тургунбаева<sup>3</sup>, И.С. Саркулова<sup>4</sup>, Т.М. Таукебай<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», Шымкент, Республика Казахстан

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №7, Алматы, Республика Казахстан

<sup>3</sup>Областная клиническая больница, Шымкент, Республика Казахстан

<sup>4</sup>К.А. Международный казахско-турецкий университет Ясави, Туркестан, Республика Казахстан

**Актуальность:** В Казахстане растет в геометрической прогрессии количество людей, живущих с вредными привычками (курение, употребление алкоголя, употребление наркотических средств и т.д.), которые являются основной причиной рака полости рта. Необходимо информировать население о профилактических мерах, периодически проводить скрининговые обследования.

**Цель исследования** – проанализировать показатели заболеваемости и смертности населения от рака полости рта за 2019-2022 годы в городе Шымкенте.

**Методы:** Проведено ретроспективное исследование больных раком полости рта в онкологическом диспансере г. Шымкента в 2019-2022 гг.

**Результаты:** Низкий процент раннего выявления данной патологии в городе Шымкенте создает необходимость активизации работы поликлиники города Шымкента по раннему выявлению рака полости рта.



**Заключение:** В рамках гарантированного объема медицинской помощи мы рекомендуем мужчинам в возрасте от 40 до 70 лет с вредными привычками не только в сельской местности, но и в городах проходить обследование один раз в год с целью раннего выявления рак полости рта.

**Ключевые слова:** рак полости рта, факторы риска, молочница полости рта, профилактика, заболеваемость.

## ABSTRACT

ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE ORAL CAVITY  
IN THE CITY OF SHYMKENT

G.E. Kaldygozova<sup>1</sup>, Zh.S. Rysbanbetova<sup>2</sup>, S.I. Turgunbaeva<sup>3</sup>, I.S. Sarkulova<sup>4</sup>, T. M. Taukebay<sup>1</sup>

<sup>1</sup>South Kazakhstan Medical Academy JSC, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 7, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>Regional Clinical Hospital, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup>Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Republic of Kazakhstan

**Relevance:** In Kazakhstan, an exponentially growing number of people live with bad habits (smoking, drinking alcohol, drug abuse, etc.), which are the main cause of oral cancer. It is necessary to inform the population about preventive measures and periodically conduct screening examinations.

**The study aimed to** analyze the incidence and mortality rates of the population from oral cancer for 2019-2022 in the city of Shymkent.

**Methods:** A retrospective study of patients with oral cancer in the oncology dispensary of Shymkent from 2019 to 2022 was conducted.

**Results:** The low percentage of early detection of this pathology in the city of Shymkent creates the need to intensify the work of the Shymkent city clinic on the early detection of oral cancer.

**Conclusion:** Within the guaranteed volume of medical care, we recommend that men aged 40 to 70 with bad habits not only in rural areas but also in cities undergo examination once a year for early detection of oral cancer.

**Keywords:** oral cancer, risk factors, oral thrush, prevention, morbidity.

**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 – Калдыгозова Г.Е., Саркулова И.С.; ғылыми дизайн, мәлімделген ғылыми зерттеудің орындалуы, ғылыми мақаланың жасалуы – Калдыгозова Г.Е., Рысбанбетова Ж.С., Тургунбаева С.И., Саркулова И.С., Таукебай Т.М.

**Авторлар деректері:**

**Калдыгозова Г.Е.** – м.ғ.к., доцент м.а., Хирургия, оториноларингология және урология кафедрасының меңгерушісі, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77470493690, e-mail: galene76@mail.ru, ORCID ID: 0009-0001-1764-1248;

**Рысбанбетова Ж.С.** – № 7 Қалалық клиникалық аурухана, нейрохирургия 2 бөлімшесінің дәрігері, Алматы, Қазақстан Республикасы, тел. +77018306101, e-mail: Zhuldyz\_87@bk.ru, ORCID ID: 0009-0008-8194-9221;

**Тургунбаева С. И.** – Түркістан облысының облыстық клиникалық ауруханасының емхана меңгерушісі, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77015559925, e-mail: Sauletur\_77@bk.ru, ORCID ID: 0009-0006-0644-4034;

**Саркулова И. С. (хат жазушы автор)** – Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент кампусы, оқытушы, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +777054979731, e-mail: iroda\_8822@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1425-9286;

**Таукебай Т. М.** – 3-курс резиденті, «Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы» АҚ, Шымкент, Қазақстан Республикасы, тел. +77027111960, e-mail: doctor.m20@mail.ru, ORCID ID: 0009-0003-8977-495X.

**Хат-хабарларға арналған мекен-жай:** Саркулова И.С., «Қожа Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті» мекемесі, Тауке Хан к. 33/3, Түркістан қ. 161200, Қазақстан Республикасы.

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДСКОПИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПОД СЕДАЦИЕЙ: ОПЫТ НАЦИОНАЛЬНОГО НАУЧНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА (АСТАНА, КАЗАХСТАН)

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

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

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Целью седации при проведении эндоскопических процедур является уменьшение дискомфорта пациента, включая беспокойство и боль, при сохранении минимальной частоты побочных эффектов, связанных с приемом лекарств.

**Цель исследования** – изучить эффективность применения седации при эндоскопических исследованиях в условиях Национального научного онкологического центра (ННОЦ, Астана, Казахстан) в 2023 году, определить влияние седативных препаратов на качество колоноскопии и предоставить больше теоретических доказательств для клинического применения седативных препаратов.

**Методы:** В 2023 г. седация при эндоскопических исследованиях на амбулаторном этапе была доступна в 11 клиниках г. Астана. Проведен ретроспективный анализ эндоскопических исследований под седацией и без седации, проведенных в условиях эндоскопического отделения Национального научного онкологического центра (Астана, Казахстан).

**Результаты:** Общее количество эндоскопических исследований по г. Астана за 2023 год равна 56143, из них под седацией проведено 10651 исследование. Средняя стоимость седации по г. Астана равна 18600 тенге, минимальная стоимость – 13 тысяч тенге и максимально доходит до 32 тысяч тенге. Минимальное количество седаций при эндоскопических исследованиях в 2023 г. по г. Астана составило 312, максимальное количество – 4593.

За 2023 год зафиксировано 2 случая перфорации толстого кишечника во время колоноскопии под седацией пропופолом; оба случая произошли в частных центрах, пациенты были экстренно прооперированы с выведением колостомы.

В одноцентровом исследовании результатов проведенных колоноскопий без седации и с седацией в условиях ННОЦ количество выявленных злокачественных образований при седативной колоноскопии было больше на 3%, а количество выявленных полипов – больше на 0,3 %, чем при неседативной, что, в итоге, повышает качество скрининговой колоноскопии в целом.

**Заключение:** Расширение использования седации на амбулаторном уровне окажет положительное влияние на качество эндоскопических исследований, а значит, повысит выявляемость ранних форм рака кишечника. Учитывая данные по проведению седации при эндоскопических исследованиях в клиниках г. Астаны, можно с уверенностью сказать, что есть хороший потенциал роста для повсеместного внедрения седации и роста качества проводимых колоноскопий.

**Ключевые слова:** эндоскопия, седация, анальгезия, полип, колоректальный рак (КРР).

**Введение:** Проблема старения населения во всем мире постепенно обостряется, в то время как заболеваемость колоректальным раком (КРР) также растет с возрастом. КРР является третьей по распространенности злокачественной опухолью в мире и второй по значимости причиной смерти от рака.

В 2023 году по РК показатель заболеваемости составил 208,7 на 100 тыс. населения, зарегистрировано 41 515 новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО). Гендерный состав выявленных больных с ЗНО: женщины (56,9% – 23 613 сл.) заболевали чаще мужчин (43,1% – 17 902 случая).

Колоректальный рак поднялся в структуре онкозаболеваемости с 5-го на 2-е место (9,3% – 3939 случаев) по сравнению с 2022 г. Среди заболевших 55,6% были лица трудоспособного возраста – от 18 до 64 лет. В 2023 г. среди мужчин выявлено 1973 новых случая КРР, среди женщин – 1970 новых случаев. Показатель смертности среди мужчин в 2023 году составил 7,6 на 100 000 населения, у женщин – 6,5. Из впервые выявленных в 2023 г. случаев КРР 501 относился к 1-й стадии, 1862 – 2-я стадия, 912 – 3-я стадия, 536 – 4-я стадия.

Рост выявляемости КРР в 2023 году отмечен во всех регионах страны. Колоноскопия позволяет выявлять и удалять потенциальные предраковые поражения и предотвращать метакронный рак. Колоноскопия считается эффективным методом повышения уровня ранней выявляемости КРР и снижения смертности. Однако эффективность колоноскопии полностью зависит от качества ее проведения.

Седативные препараты позволяют пациентам переносить неприятные эндоскопические процедуры, снимая беспокойство, дискомфорт или боль. Это также снижает риск получения пациентом физических травм во время эндоскопических процедур, обеспечивая при этом эндоскописту адекватные условия для детального обследования. Поэтому многие эндоскописты считают седацию важным компонентом эндоскопии желудочно-кишечного тракта. Целью седации при проведении эндоскопических процедур является уменьшение дискомфорта пациента, включая беспокойство и боль, при сохранении минимальной частоты побочных эффектов, связанных с приемом лекарств. Седативные препараты позволяют пациентам переносить неприятные

процедуры, снимая беспокойство, дискомфорт или боль, а также снижают риск получения пациентом физических травм во время эндоскопических процедур, обеспечивая эндоскописту адекватные условия для детального обследования.

Факторы, влияющие на качество колоноскопии;

1. Специалист-независимые факторы: а) качество подготовки кишечника; б) седация.

2. Специалист-зависимые факторы: практические навыки врача-эндоскописта.

Качество подготовки кишечника зависит от используемого препарата для подготовки кишечника, от объема выпитого раствора препарата и конечно от добросовестного выполнения всех рекомендаций пациентом при подготовке кишечника. Согласно Бостонской шкале подготовки кишечника, толстый кишечник условно делится на 3 отдела: правый, средний и левый. Качество подготовки кишечника оценивается от 0 до 3 баллов, где 3 балла означают чистый отдел кишечника. Рекомендуемое количество баллов для удовлетворительного качества подготовки кишечника составляет 6-9 баллов.

В Республике Казахстан седация выполняется только анестезиологами и поэтому не зависит от компетенции врача-эндоскописта при выполнении скрининговой колоноскопии. Однако практические навыки врача-эндоскописта, его стаж в эндоскопии напрямую влияют на показатель количества успешных интубаций слепой кишки.

Согласно свежим данным мультицентрового исследования, проведенного J.W. Zhou и соавторами, в которое были включены результаты колоноскопии 216 400 пациентов, показатели выявляемости аденом (32,24% против 31,63%,  $p < 0,05$ ) и полипов (20,61% против 20,21%,  $p < 0,05$ ) увеличились в группе эндоскопии с применением седативных препаратов, особенно при плоских аденомах (44,80% против 43,95%,  $p < 0,05$ ) и аденомы размером 0-5 мм (66,99% против 66,24%,  $p < 0,05$ ). Кроме того, количество биопсий при колоноскопии было значительно выше в выбранной группе (0,79 = 0,93 против 0,56 = 0,80,  $p < 0,001$ ) [1].

Согласно данным Q. Zhang и соавторов, было проведено в общей сложности 63 417 колоноскопий, включая 11 417 колоноскопий без седативных препаратов и 52 000 колоноскопий с седативными препаратами. Доля колоноскопических исследований с применением седативных препаратов составила 82,0%. Показатель выявляемости аденом был значительно выше в случаях с седативными препаратами по сравнению со случаями без седации (частота обнаружения аденомы – 22,5% против 17,0%). Кроме этого, в этом исследовании учитывали влияние стажа специалиста на показатель выявляемости аденом и процент интубаций слепой кишки [2].

Для успешной и безопасной седации эндоскописты должны учитывать процедурные факторы и факторы пациента. Процедурные факторы включают: продолжительность эндоскопического исследования, уровень дискомфорта во время исследования, длительное статическое положение пациента во время процедуры. Факторы, связанные с пациентом, включают непереносимость препаратов, чувствительность к боли,

история его болезни, возраст и масса тела.

Перед процедурой врач обязательно должен обсудить с пациентом преимущества, риски, а также ограничения, связанные с применением седативных препаратов, и в итоге обсуждения пациент должен подписать информированное согласие [3].

Всем пациентам, перед эндоскопическими процедурами необходим сбор анамнеза и тщательный физический осмотр. Элементы анамнеза, которые могут повлиять на качество седации, включают данные клинического анамнеза и физикального осмотра.

Минимальные требования к наблюдению за пациентом при проведении седативных процедур на желудочно-кишечном тракте включают оценку артериального давления, частоты сердечных сокращений и пульсоксиметрию, а также визуальную оценку вентильционной активности, уровня сознания и дискомфорта [4].

Наиболее часто из бензодиазепинов в седации используют мидазолам и диазепам. Эффективность седативного действия этих двух препаратов одинакова, но большинство эндоскопистов предпочитают мидазолам из-за быстрого начала его действия, короткой продолжительности седации, более низкого риска тромбофлебита и высоких амнестических свойств. При использовании мидазолама сон наступает быстро, через 15 минут при внутримышечном и через 1-1,5 минуты при внутривенном введении, на структуру сна почти не оказывает воздействия, также почти не обладает эффектом последствия. Мидазолам не имеет регистрации на территории Казахстана и поэтому не включен в клинический формуляр, хотя по качествам он предпочтительнее пропофола.

Использование мониторируемой анестезиологом седации пропофолом для проведения эндоскопических процедур широко распространено в США, Европе. Также является наиболее частой методикой выбора в Казахстане.

Препарат обладает седативным, снотворным, амнестическим, противорвотным и противосудорожным действием, но лишен обезболивающего эффекта. Время от инъекции до появления седативного эффекта составляет от 30 до 60 секунд, а продолжительность его действия составляет от 4 до 8 минут [5, 6].

В настоящее время большинство эндоскопических исследований на территории республики на амбулаторном уровне проводятся без седации, а седация проводится только по желанию пациента и платно. Приказа, обязывающего проводить все эндоскопические исследования в условиях седации нет, существует только приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 апреля 2023 года № 78 «Об утверждении стандарта организации оказания анестезиологической и реаниматологической помощи в Республике Казахстан» [7]. В приложении №4 к этому приказу приведена шкала классификации физического статуса пациента из Руководства по седации в эндоскопии Американского общества анестезиологов. И самое важное, любая седация при всех амбулаторных и стационарных эндоскопических вмешательствах в Казахстане может проводиться только врачами-анестезиологами, врач-эндоскопист может допускаться к седации,

но только при наличии сертификата о прохождении сертификационных курсов по анестезиологии. Но, согласно американским гайдлайнам, самостоятельное проведение седации пациента врачами гастроэнтерологами или эндоскопистами оправдано и рекомендовано только при рутинных диагностических процедурах таких как колоноскопия и гастроскопия. При оперативных эндоскопических вмешательствах седация проводится только врачами анестезиологами, так как внутривенное введение пациента требует внимания отдельного специалиста и отдельной медицинской сестры.

Также в приложении № 5 к этому приказу указан объем предоперационного обследования пациентов с учетом срочности оперативного вмешательства (при экстренной и плановой госпитализации), но не указан точный перечень необходимых анализов при седации у амбулаторных пациентов.

**Цель исследования** – изучить эффективность применения седации при эндоскопических исследованиях в условиях Национального научного онкологического центра (ННОЦ, Астана, Казахстан) в 2023 году, определить влияние седативных препаратов на качество колоноскопии и предоставить больше теоретических доказательств для клинического применения седативных препаратов.

**Материалы и методы:** В 2023 г. седация при эндоскопических исследованиях на амбулаторном этапе доступна в 11 клиниках г. Астана. Проведен ретроспективный анализ эндоскопических исследований, проведенных под седацией и без седации в условиях эндоскопического отделения ННОЦ. При проведении колоноскопии с применением седативных препаратов пациенты получали внутривенное введение пропофола для достижения глубокого седативного эффекта или общую анестезию. В начале процедуры вводили пропофол в дозе 80-120 мкг/кг массы тела. Поддерживающая доза 20-50 мкг/кг была повторена в зависимости от реакции пациента, опыта оператора и возникших тех-

нических трудностей, в то время как пациенты, проходящие традиционную колоноскопию, оставались в сознании во время процедуры. Все пациенты находились под наблюдением с помощью пульсоксиметрии, непрерывной ЭКГ и неинвазивной оценки артериального давления каждые 5 минут. Пациентам, получавшим седативные препараты, предлагался дополнительный кислород с помощью назального катетера.

**Результаты:** Общее количество эндоскопических исследований по г. Астана за 2023 год равно 56143, из них под седацией пропофолом проведено 10651 исследование. Средняя стоимость седации по г. Астана равна 18600 тенге, минимальная стоимость – 13 тысяч тенге и максимально доходит до 32 тысяч тенге. Минимальное количество седаций при эндоскопических исследованиях в 2023 г. по г. Астана составило 312, максимальное количество – 4593. За 2023 год зафиксировано 2 случая перфорации толстого кишечника во время колоноскопии под седацией пропофолом и оба случая произошли в частных центрах, пациенты были экстренно прооперированы с выведением колостомы. Согласно таблице 4, седация при эндоскопических исследованиях на амбулаторном этапе в г. Астана доступна в 11 клиниках, но в 5 клиниках совсем не требуют анализы для проведения седации, в 5 клиниках из необходимых анализов требуют только общий анализ крови и электрокардиограмму и только в одной клинике требуют 5 анализов (общий анализ крови, анализ крови на ВИЧ и гепатиты, ЭКГ и обзорную рентгенограмму легких). На основании данных таблицы 1 можно констатировать, что перечень анализов запрашиваемых анестезиологом перед седацией не регламентируется приказом №78 от МЗ РК и зависит от предпочтений самого анестезиолога, также количество проводимых седаций зависит только от укомплектованности штата отделений реанимации и анестезиологии, поэтому потенциал роста количества седативной эндоскопии напрямую зависит от количества анестезиологов в штате клиники.

**Таблица 1 – Использование седации в эндоскопии на амбулаторном этапе по г. Астана за 2023 г.**

Вопросы	Название клиники										
	ННМЦ	ММЦ	ННОЦ	ГБ №1	ГБ №2	ГБ №3	Больница УДП РК	I-clinic	Green Clinic	Аланда	Үміт
1. Количество исследований за 2023 год	5880	4734	4833	7788	7922	6553	9674	1600	3559	2100	1500
2. Количество исследований под седацией	312	500	478	1040	320	348	4593	1280	316	864	600
3. Стоимость седации?	32000	20000	18000	29500	13000	13000	15000	22000	24000	18000	25000
4. Какие анализы требуются?	Не требуется	Не требуется	ОАК, ВИЧ, гепатиты, ЭКГ, рентген легких	ОАК, ОАМ, ЭКГ	Не требуется	Не требуется	ОАК, ЭКГ	ОАК, ЭКГ	ОАК, ЭКГ	ОАК, ЭКГ	Не требуется

Согласно данным таблицы 2, общее количество эндоскопических исследований, проводимых в отделении экспертной эндоскопии ННОЦ, неуклонно растет с каждым годом, несмотря на то, что в отделении работает всего 3 врача-эндоскописта и в наличии имеются

всего 2 колоноскопа. Также по данным таблицы 2 можно заметить, что растет и количество ректоколоноскопических исследований, а также число первично выявленных случаев КРР, хотя наша клиника не является медицинской организацией первичного звена.

Согласно данным таблицы 3, количество процедур седативной колоноскопии, проводимых в условиях Центра экспертной эндоскопии ННОЦ, меньше, чем количество неседативных процедур, но с каждым годом имеется тенденция роста седативных эндоскопических исследований. Также данные таблицы 3 дают право с уверенностью говорить, что показатель интубации купола слепой кишки (cecal intubation rate, CIR) и

терминального отдела подвздошной кишки и выявление доброкачественных образований, в том числе плоских неоплазий, больше при использовании седации, чем при неседативной колоноскопии. Так, в 2019-2023 гг. при седативной колоноскопии выявлялось на 3-11% больше доброкачественных образований, чем при неседативном исследовании, что, в итоге, повышает качество скрининговой колоноскопии в целом.

**Таблица 2 – Показатели деятельности отделения экспертной эндоскопии ННОЦ за 2019-2023 гг.**

Показатель	Годы				
	2019	2020	2021	2022	2023
Общее количество эндоскопических исследований	1226	2130	2684	2676	4833
Количество биопсий при всех эндоскопических исследованиях	294	1577	693	1452	1721
Ректоколоноскопия	78	351	503	555	968
Количество биопсий при ректоколоноскопиях	29	301	176	308	353
Количество ЗНО выявленного при ректоколоноскопиях	22	10	32	37	50

**Таблица 3 – Результаты колоноскопических исследований, проведенных в Центре экспертной эндоскопии ННОЦ за 2019-2023 гг.**

Показатель	Годы				
	2019	2020	2021	2022	2023
Кол-во колоноскопий, абс.	40/38***	202/149	289/214	305/250	490/478
CIR, %*	89,1/93,8	91,2/94,1	91,0/94,7	92,5/94,3	91,7/96,3
ADR, %**	17/22,5	18/22,4	17,9/25,6	19,1/27,2	20,9/32,1

Примечания: \*CIR – показатель интубации слепой кишки; \*\*ADR – показатель выявляемости аденом; \*\*\*первая цифра в результатах относится к неседативной колоноскопии, вторая – к седативной колоноскопии

Статистический анализ различий частоты интубации купола слепой кишки и частоты выявления аденом с применением седации и без седации был проведен с применением t-теста Уэлча. Двухвыборочный t-теста Уэлча, в котором сравнивалось обнаружение аденомы между группами седации и без седации, выявил значительную разницу между группами ( $t = -3,8431$ ,  $p = 0,0075$ ), причем группа седации имела более высокий средний показатель обнаружения аденомы (23,72) по сравнению с группой без седации (18,58). 95% доверительный интервал для разницы в средних значениях составил [-8,36, -1,92], что дополнительно указывает на значительный эффект статуса седации.

Седация при колоноскопии дает возможность более тщательного осмотра слизистой оболочки толстого кишечника с использованием хромоэндоскопии и электронной хромоэндоскопии, а значит, повышает количество биопсий, что в итоге увеличивает показатель выявляемости аденом (adenoma detection rate, ADR).

**Обсуждение:** Колоноскопия с применением седативных препаратов проводится в клиниках города и республики на протяжении последних десятилетий и широко применяется в клинической практике как в государственных стационарах, так и в частных центрах. В ННОЦ уровень применения седативных препаратов варьируется от 42,4 до 49,3%, а показатели ADR и CIR растут из года в год по мере увеличения уровня применения седативных препаратов. Увеличение количества седативных эндоскопических исследований в клиниках зависит напрямую от укомплектованности отделений анестезиологии и реанимации врачами-анестезиологами и анестезистами. Так, в ННОЦ мы могли бы значительно увеличить количество процедур седативной колоноскопии и показатели ADR и

CIR, но приходится мириться с нехваткой анестезиологического персонала.

В данном исследовании мы не принимали во внимание стаж работы и количество колоноскопий, выполняемых каждым врачом-эндоскопистом отделения экспертной эндоскопии, так как в отделении всего три врача и этого недостаточно для сравнения показателей.

Основным ограничением нашего исследования является недостаточность показателей, отражающих качество колоноскопии. Мы исследовали два важных показателя качества колоноскопии, включая ADR и CIR, но не учли другие показатели, такие как комфорт и удовлетворенность пациента. В ретроспективном исследовании отсутствовали данные об удовлетворенности пациентов, поэтому соответствующие показатели изучить не удалось. Кроме того, седативный эффект может привести к увеличению осложнений и финансового бремени для пациентов, которые не были оценены в этом исследовании. Необходимо провести дальнейшие исследования осложнений и потенциального экономического влияния седативных препаратов на колоноскопию.

**Заключение:** Для дальнейшего развития эффективной и безопасной седации в эндоскопии необходимы дальнейшие качественные мультицентровые рандомизированные исследования, а также сотрудничество с профессиональными обществами анестезиологов-реаниматологов, модификация законодательной базы, проведение исследований по фармако-экономической эффективности указанных изменений. Расширение использования седации на амбулаторном уровне окажет положительное влияние на качество эндоскопических исследований, а значит, повысит выявляемость ранних форм рака кишечника. Учитывая данные по про-

ведению седации при эндоскопических исследованиях в клиниках г. Астаны, можно с уверенностью сказать, что есть хороший потенциал роста для повсеместного внедрения седации и роста качества колоноскопий (ADR, CIR). Увеличение ADR и своевременная санация выявленных аденом в будущем имеют положительное отложенное кумулятивное влияние на показатель заболеваемости КРП и смертности от данного заболевания населения Республики. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что седативные препараты могут быть полезны как неопытным, так и опытным эндоскопистам для проведения более качественной колоноскопии.

Также, по нашему мнению, необходимо проработать вопрос должного и адекватного возмещения стоимости седации по пакету ОСМС на амбулаторном этапе.

#### Список использованных источников:

- Zhou J., Li Z., Ji R., Wang P., Zhang A., Wu K., Liu C., Niu Q., Chu Y., Su X., Zuo X., Li Y. Influence of Sedated Endoscopy on Colorectal Adenoma Detection Rate: A Multicenter Study // Cancer Screen. Prev. – 2023. – Vol. 2(2). – P. 100-107. <https://dx.doi.org/10.14218/CSP.2023.00012>
- Zhang Q., Dong Z., Jiang Y., Zhan T., Wang J., Xu S. The Impact of Sedation on Adenoma Detection Rate and Cecal Intubation Rate in Colonoscopy // Gastroenterol. Res. Pract. – 2020. – Vol. 2020. – Art. no. 3089094. <https://doi.org/10.1155/2020/3089094>
- Lin O.S. Sedation for routine gastrointestinal endoscopic procedures: a review on efficacy, safety, efficiency, cost and satisfaction // Intest. Res. – 2017. – Vol. 15(4). – P. 456-466. <https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.4.456>
- Early D.S., Lightdale J.R., Shergill A.K., Cash B.D., Vargo J.J., Acosta R.D., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Evans J.A., Fisher D.A., Fonkalsrud

L., Hwang J.H., Khashab M.A., Muthusamy V.R., Pasha S.F., Saltzman J.R., DeWitt J.M. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy // GIE. – 2018. – Vol. 87 (2). – P. 327-337. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.07.018>

5. Dumonceau J.M., Riphaus A., Schreiber F., Vilmann P., Beilenhoff U., Aparicio J.R., Vargo J.J., Manolaraki M., Wientjes C., Rácz I., Hassan C., Paspatis G. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline – Updated June 2015 // Endoscopy. – 2015. – Vol. 47. – P. 1175-1189. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1393414>

6. Horn E., Nesbit S.A. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. – 2004. – Vol. 14(2). – P. 247-268. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2004.01.001>

5. American Society of Anesthesiology (ASA) guidelines. ASA Recommendations for using propofol (Diprivan). – 2014. <https://anest-rean.ru/asa-recomendation/#1479845103690-52ac9108-6006.29.05.2024>

7. Repici A., Hassan C. The endoscopist, the anesthesiologists, and safety in GI endoscopy // Gastrointest. Endosc. – 2017. – Vol. 85 (1). – P. 109-111. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.06.025>

8. Gotoda T., Akamatsu T., Abe S., Shimatani M., Nakai Y., Hata W., Hosoe N., Miura Y., Miyahara R., Yamaguchi D., Yoshida N., Kawaguchi Y., Fukuda S., Isomoto H., Irisawa A., Iwao Y., Uraoka T., Yokota M., Nakayama T., Fujimoto K., Inoue H. Guidelines for sedation in gastroenterological endoscopy (second edition) // Dig. Endosc. – 2021. – Vol. 33 (1). – P. 21-53. <https://doi.org/10.1111/den.13882>

9. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении стандарта организации оказания анестезиологической и реаниматологической помощи в Республике Казахстан: утв. 26 апреля 2023 года, № 78 [Prikaz Ministra zdavoovoxraneniya Respubliki Kazakhstan. Ob utverzhenii standarta organizacii okazaniya anesteziologicheskoy i reanimatologicheskoy pomoshhi v Respublike Kazakhstan: utv. 26 aprelya 2023 goda, № 78 (in Russ.)]. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2300032409>

#### АНДАТПА

### СЕДАЦИЯ КЕЗІНДЕГІ ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРДІҢ ТИІМДІЛІГІ: ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМИ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ОРТАЛЫҚТЫҢ ТӘЖІРИБЕСІ (АСТАНА, ҚАЗАҚСТАН)

Қ. Батырбеков<sup>1</sup>, А. Ғалияқбарова<sup>1</sup>

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

**Өзектілігі:** Эндоскопиялық процедураларды жүргізу кезінде седацияның мақсаты пациенттің ыңғайсыздығын, соның ішінде мазасыздық пен ауырсынуды азайту, дәрі-дәрмекпен байланысты жанама әсерлердің минималды жиілігін сақтау болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты** – Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық (ҰҒО, Астана, Қазақстан) жағдайында эндоскопиялық тексерулер кезінде седативтерді қолданудың тиімділігін зерттеу 2023 ж., седативтердің колоноскопия сапасына әсерін анықтау және седативтердің клиникалық қолданылуына көбірек теориялық дәлелдер келтіру.

**Әдістері:** 2023 жылы амбулаториялық кезеңде эндоскопиялық зерттеулер кезінде седация Астана қаласындағы 11 клиникада қолжетімді болды. 2023 жылы Ұлттық ғылыми онкологиялық орталықтың (Астана, Қазақстан) эндоскопиялық бөлімшесі жағдайында жүргізілген седациямен және седациясыз эндоскопиялық зерттеулерге ретроспективті талдау жүргізілді.

**Нәтижелері:** 2023 жылы Астана қаласы бойынша эндоскопиялық зерттеулердің жалпы саны 56143-ке тең, оның ішінде пропофол седациясымен 10651 зерттеу жүргізілді. Астана қаласы бойынша седацияның орташа құны 18600 теңгеге тең, ең төменгі құны – 13 мың теңге және ең көбі 32 мың теңгеге дейін жетеді. 2023 жылы Астана қаласы бойынша эндоскопиялық зерттеулер кезінде седациялардың ең аз саны 312, ең көп саны – 4593 құрады.

2023 жылы пропофол седациясының астында колоноскопия кезінде тоқ ішектің перфорациясының 2 жағдайы тіркелді; екі жағдай да жеке орталықтарда болды, науқастарға колостомияны жою үшін шұғыл операция жасалды. Седациясыз және седациямен жүргізілген колоноскопиялардың нәтижелерін бір орталықты зерттеуде седативті колоноскопияда анықталған қатерлі ісіктердің саны седативті емес колоноскопияға қарағанда 3%-ға, ал анықталған полиптердің саны 0,3%-ға көп болды, нәтижесінде жалпы скринингтік колоноскопияның сапасы артады.

**Қорытынды:** Амбулаториялық деңгейде седацияны қолдануды кеңейту эзофагогастроуденоскопия мен скринингтік колоноскопияның сапасына оң әсер етеді, яғни асқазан мен ішек қатерлі ісігінің ерте түрлерінің пайда болуын арттырады. Қала клиникаларында эндоскопиялық зерттеулерде седация деректерін ескере отырып, седацияны кеңінен енгізу үшін жақсы озу әлеуеті бар деп айтуға болады.

**Түйінді сөздер:** эндоскопия, седация, анальгезия, полип, колоректальды қатерлі ісік.

## ABSTRACT

**EFFICIENCY OF ENDOSCOPIC EXAMINATIONS UNDER SEDATION:  
EXPERIENCE OF THE NATIONAL RESEARCH ONCOLOGY CENTER  
(ASTANA, KAZAKHSTAN)****K. Batyrbekov<sup>1</sup>, A. Galiakbarova<sup>1</sup>**<sup>1</sup>«National Research Oncology Center» LLP, Astana, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** The purpose of sedation during endoscopic procedures is to reduce patient discomfort, including anxiety and pain while maintaining a minimum frequency of side effects associated with taking medications.

**The study aimed to** investigate the effectiveness of sedation in endoscopic examinations at the National Scientific Oncology Center (NSOC, Astana, Kazakhstan) in 2023, determine the effect of sedatives on the quality of colonoscopy, and provide more theoretical evidence for the clinical use of sedatives.

**Methods:** In 2023, sedation for endoscopic examinations at the outpatient stage was available in 11 clinics in Astana. A retrospective analysis of endoscopic studies under sedation and without sedation conducted in the conditions of the endoscopic department of the National Research Cancer Center (Astana, Kazakhstan) for 2023 was carried out.

**Results:** The total number of endoscopic examinations in Astana in 2023 is 56,143, of which 10,651 studies were conducted under sedation with propofol. The average cost of sedation in Astana is 18,600 tenge, the minimum cost is 13 thousand tenge, and the maximum reaches 32 thousand tenge. The minimum number of sedations during endoscopic examinations in 2023 in Astana was 312; the maximum was 4,593. In 2023, 2 cases of colon perforation were recorded during colonoscopy under propofol sedation; both cases occurred in private centers, and patients were urgently operated with colostomy removal.

In a single-center study of the results of performed colonoscopies without sedation and with sedation in the conditions of the NROC, the number of detected malignancies during sedative colonoscopy was 3% higher, and the number of identified polyps was 0.3% more than with non-sedative, which, as a result, improves the quality of screening colonoscopy as a whole.

**Conclusion:** The increased use of sedation at the outpatient level will have a positive impact on the quality of esophagogastroduodenoscopy and screening colonoscopy, which means that it will increase the incidence of early forms of stomach and intestinal cancer. Given the data on sedation during endoscopic examinations in the city's clinics, it is safe to say that there is a good growth potential for the widespread introduction of sedation.

**Keywords:** endoscopy, sedation, analgesia, polyp, colorectal 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 – Батырбеков К.; научный дизайн – Батырбеков К., Галиакбарова А.; исполнение заявленного научного исследования – Галиакбарова А.; 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.

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

# АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА НА ЛИМФОЦИТАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И БЛАСТНЫХ КЛЕТКАХ ПРИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗАХ У ДЕТЕЙ

М.Г. БУЛЕГЕНОВА<sup>1</sup>, С.С. САЛИЕВА<sup>1</sup>, А.А. ШЕРЕЗДАНОВА<sup>1</sup>, А. ДУНАЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО "Научный центр педиатрии и детской хирургии", Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Актуальным вопросом онкогематологии является поиск эффективных подходов терапии и методов прогнозирования течения острых лейкозов. Перспективным направлением в этой области является изучение изменений экспрессии молекулярных маркеров на поверхности клеток в динамике химиотерапии.

**Цель исследования** – определить уровень экспрессии белков *apoptin V*, *Bcl-2*, *CD95*, *p53* на лимфоцитах периферической крови и лейкоэмических клетках костного мозга у детей с диагнозом «острый лейкоз».

**Методы:** Дизайн исследования – поперечный. Метод исследования: иммунофенотипирование. Материалами исследования послужили периферическая кровь и костный мозг 106 пациентов с впервые установленным диагнозом «острый лейкоз» в возрасте от 1 мес. до 16 лет (исследуемая группа) и периферическая кровь 23 условно здоровых детей в возрасте от 2 до 17 лет (контрольная группа). Полученные данные были подвергнуты статистической обработке.

**Результаты:** Исследование экспрессии *Bcl-2* при *B*-клеточных вариантах достоверных различий не выявило, при *T*-клеточном варианте на лимфоцитах периферической крови данный маркер экспрессировался в достоверно большем количестве, нежели на бластах. При остром миелоидном лейкозе экспрессия *Bcl-2* была достоверно выше на бластной популяции клеток, по сравнению с лимфоцитами. При анализе экспрессии *CD95* при острых лимфобластных вариантах экспрессия была достоверно выше на лимфоцитах периферической крови, чем на мембране лейкоэмических клеток. Результаты анализа экспрессии *apoptin V* показали, что лимфоциты экспрессировали маркер раннего апоптоза достоверно больше, чем бласты костного мозга. Данное явление является опасным признаком, указывающим на снижение противоопухолевого иммунитета. Сравнительный анализ экспрессии белка *p53* на поверхности лимфоцитов и бластных клеток достоверных различий при различных вариантах лейкозов не выявил.

**Заключение:** Результаты проведенных исследований указывают на наличие прогностической значимости *Bcl-2* и *CD95* при остром лейкозе. *Apoptin V* и *p53* не выявили достоверной чувствительности и специфичности, что позволяет не включать данные маркеры в панель иммунофенотипирования лейкозов.

**Ключевые слова:** острый лейкоз, бластные клетки, маркеры апоптоза, *Bcl-2*, *CD95*.

**Введение:** За последнее десятилетие достигнут заметный прогресс в области диагностики и лечения острых лейкозов (ОЛ). Основной проблемой клиницистов остается наличие резистентных форм заболевания и частота развития рецидивов. Соответственно, поиск эффективных методов лечения, диагностики и прогнозирования течения ОЛ является одним из актуальных вопросов отечественной и зарубежной онкогематологии. В данной области многообещающим направлением представляется изучение биологических особенностей лейкоэмических клеток, в частности изменения экспрессии молекулярных маркеров на поверхности клеток в динамике химиотерапии [1, 2].

Известно, что в развитии большинства злокачественных опухолей важную роль играет нарушение баланса между пролиферацией и способностью клеток к естественной гибели (апоптозу). Основной функцией апоптоза является элиминация трансформированных клеток, включая вирус-инфицированные, опухолевые клетки или необратимо поврежденные. Индукция апоптоза служит основным механизмом действия большинства химиопрепаратов, применяемых при интенсивном лечении ОЛ [2-11]. В настоящее время активно исследуются два основных взаимос-

вязанных механизма апоптоза: митохондриальный и рецепторный, функционирующих при сбалансированном взаимодействии про- и антиапоптотических факторов, таких как белки семейства *Bcl-2*, белков *p53* и *CD95* [2].

Так, Н.Ф. Еbian и соавт. выявили, что у пациентов с ОМЛ повышенная регуляция *Bcl-2* была парадоксальным образом связана с повышенным апоптозом и низкими показателями ранней смертности [12]. Низкие показатели экспрессии *Bcl-2* указывали на ингибирование антиапоптоза и химиочувствительность злокачественных клеток [2].

Как известно, белок *CD95* непосредственно участвует в инициации и регуляции апоптоза. Представлены результаты исследований, в которых отмечается значительное увеличение экспрессии *CD95* на поверхности клеток, полученных от больных острым лейкозом, раком молочной железы и глиобластомой после проведения химиотерапии или лучевого лечения [13-16]. Высокий уровень экспрессии *CD95* предсказывал благоприятный ответ на химиотерапию при ОЛЛ [2]. В то же время, М. Tiribelli и соавт. показали связь повышенной экспрессии *Bcl-2* с резистентностью к химиотерапии и низкой выживаемостью при ОМЛ [17].



Ключевым элементом в обеспечении геномной стабильности клетки является транскрипционный фактор p53, известный как «белок бессмертия» или «страж генома». Он участвует в регуляции: I генов рецепторов смерти (DR5, Fas); I генов, отвечающих за остановку клеточного деления (P21, GADD45 и др.); I генов, запускающих апоптоз (BAX, KILLER DR5, PIG и др.); I вызывает репрессию генов, ингибирующих апоптоз (Bcl-2, RELA). Нарушение функций p53 встречается среди множества злокачественных заболеваний, в числе которых и ОЛ. При ОЛЛ у взрослых мутации гена p53 обнаруживаются в 13% случаев, однако у детей этот показатель гораздо ниже и составляет 2% случаев. Это может обуславливать более благоприятный прогноз и высокую частоту достижения ремиссии у детей [2]. Исследуя экспрессию p53 у пациентов с различными вариантами ОМЛ, А. Ahmadzadeh и соавт. выявили плохой прогноз у пациентов с высокими показателями экспрессии данного белка [18]. Следовательно, изучение комплекса апоптотических (annexin V, CD95, p53) и антиапоптотических антигенов (Bcl-2) позволит выявить различия сигнальных путей апоптоза при различных вариантах острого лейкоза. Для определения методов прогнозирования чувствительности и/или резистентности лейкоэмических клеток может помочь поиск нарушений в механизмах запрограммированной гибели клеток. Анализ роли маркеров annexin V, CD95, p53 и Bcl-2, контролирующих апоптоз, позволит разработать рекомендации по совершенствованию панели поверхностных антигенов при иммунофенотипировании клеток на различных этапах терапии.

**Цель исследования** – определить уровень экспрессии белков annexin V, Bcl-2, CD95, p53 на лимфоцитах периферической крови и лейкоэмических клетках костного мозга у детей с диагнозом «острый лейкоз».

**Материалы и методы:**

**Дизайн исследования** – поперечный.

Материалами исследования послужили периферическая кровь и костный мозг 106 пациентов (исследуемая группа) с диагнозом «острый лейкоз» и периферическая кровь 23 условно здоровых детей (контрольная группа). Возраст пациентов исследуемой группы составил от 1 мес. до 16 лет, контрольной группы – от 2 до 17 лет.

Все пациенты с ОЛ получали соответствующую терапию в Научном центре педиатрии и детской хирургии (Алматы, Казахстан). Пребывание пациентов с диагнозом ОЛЛ в стационарном режиме составило 8 месяцев, для больных ОМЛ – 4-5 месяцев.

Из исследований были исключены образцы пациентов с выраженной лейкопенией, а также при отсутствии подписанного информированного согласия или информированного отказа законного представителя от участия в исследовании перед началом терапии.

**Метод исследования:** иммунофенотипирование костного мозга и периферической крови. Панель диагностики острых лейкозов включала 51 иммунофенотипических маркер. Анализ образцов проводили на проточном цитофлуориметре FacsCantoll (Becton Dickenson, США) в программе DIVA. В программном обеспечении DIVA проточного цитофлуориметра FacsCantoll проводили сбор данных по нескольким параметрам: прямое светорассеяние (FSC), боковое све-

торассеяние (SSC), по 8-ми каналам флюоресценции. С помощью многоцветной панели моноклональных антител на первом этапе определяли линейность и подвариант острого лейкоза. Экспрессию белков annexin V, Bcl-2, CD95, p53 выявляли в этих же образцах на бластных клетках костного мозга и лимфоцитах периферической крови больных ОЛ до начала лечения.

**Статистические методы:** Для статистической обработки данных использовали статистическую программу SPSS. Для анализа различий между двумя независимыми переменными применяли U-критерий Манна-Уитни. Уровень значимости был установлен на уровне  $p < 0,05$  для определения надежности.

**Результаты:** При использовании панели моноклональных антител мы определяли линейность и подвариант острого лейкоза у детей; для этого же образца выявляли экспрессию апоптотического (annexin-V, CD95, p53) и антиапоптотического антигена (Bcl-2) на бластных клетках костного мозга и лимфоцитах периферической крови.

**Структура иммунологических вариантов ОЛ у исследуемых пациентов** представлена на рисунке 1.

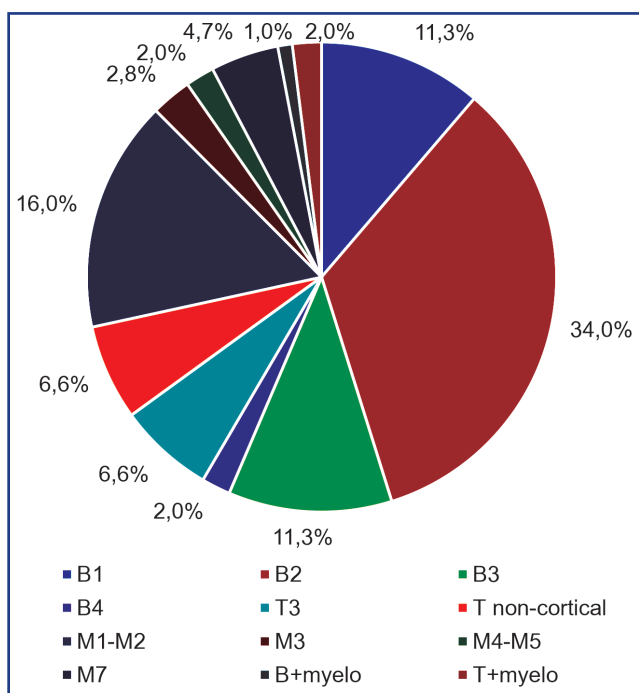


Рисунок 1 – Структура иммунологических вариантов ОЛ (106 пациентов)

Таким образом, большую часть ОЛ составили случаи В-ОЛЛ (46,1%), среди которых преобладал вариант В2 (34,0%). Следующими по частоте встречаемости были случаи ОМЛ, которые составили 38,7% от всех ОЛ. На долю Т-ОЛЛ пришлось 13,2% случаев, при этом Т-кортикальные (Т3) и некортикальные варианты (неТ3) встречались одинаково часто – по 6,6% от общего числа ОЛ. Наиболее редко встречался смешанно-клеточный фенотип ОЛ (бифенотипический ОЛ) – 2% от общего числа всех лейкозов. На рисунке 2 представлена скатерограмма CD45/SSC, демонстрирующая гейтирование бластной популяции (R2), которая имеет более бледное (CD45<sup>dim</sup>) свечение по общелейкоцитарному антигену CD45 в сравнении с популяцией лимфоцитов (R1).

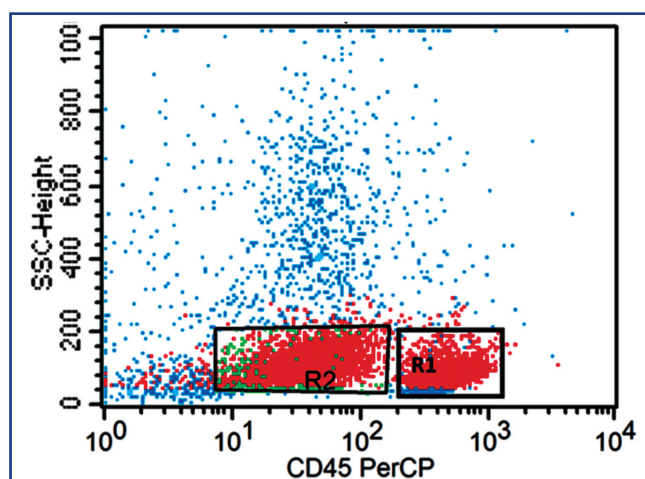


Рисунок 2 – Скатерограмма CD45/SSC

Сравнение уровня экспрессии апоптотических антигенов на лимфоцитах периферической крови больных ОЛ и условно здоровых детей. В таблице 1 представлены данные о результатах анализа уровня экспрессии белков annexin V, Bcl-2, CD95, p53 на лимфоцитах периферической крови у пациентов с ОЛЛ и условно здоровых детей.

При сопоставлении экспрессии маркера раннего апоптоза – annexin V – на лимфоцитах периферической крови выявлено следующее. Средний показатель экспрессии данного маркера в группе контроля достоверно не отличался от соответствующего показателя пациентов практически со всеми подвариантами лейкозов. Исключение составили только зрелый В4 вариант и М7 вариант ОЛ, при которых экспрессия аннексина регистрировалась в достоверно низких значениях по сравнению с контрольной группой.

**Таблица 1 – Сравнение уровней экспрессии маркеров апоптоза на лимфоцитах периферической крови у пациентов с ОЛЛ (n=106) и контрольной группы (n=23), M±m**

Вариант ОЛ кол-во пациентов (n)	Маркеры апоптоза							
	annexin V		P53		Bcl-2		CD95	
	Ранний апоптоз, %	Среднее значение	%	Среднее значение	%	Среднее значение	%	Среднее значение
B2 (n=36)	60,8±3,4	42,5±6,1	2,9±1,3	7,1±1,9	17,8±5,8	6,0±3,3	33,3±4,3	11,6±2,5
B1 (n=12)	68,5±7,3	50,4±5,6	2,8±1,5	7,6±1,7	12,9±1,5	5,6±1,4	23,1±1,9	12,0±3,3
B3 (n=12)	57,2±3,2	48,3±6,8	4,7±2,2	8,8±2,9	8,9±2,9	6,0±0,5	25,9±3,2	11,1±3,6
B4 (n=2)	50,4±5,5	39,2±2,1	11,4±2,9	11,1±2,7	15,4±4,6	4,5±2,3	46,5±2,1	9,4±3,9
T3 (n=7)	70,9±1,6	40,5±3,9	1,7±1,7	9,6±1,7	10,1±3,6	4,3±0,8	43,1±3,9	12,1±3,8
T4 (n=7)	70,7±4,8	47,5±3,9	3,8±4,5	8,4±1,5	17,7±4,0	3,6±1,4	37,6±2,9	7,4±4,1
M1-M2 (n=17)	54,1±2,9	51,9±4,4	3,5±4,3	7,8±2,1	26,0±3,2	6,1±2,3	30,2±2,8	8,9±2,8
M3 (n=3)	57,6±3,4	32,1±3,4	3,6±3,3	7,6±1,6	6,0±5,1	4,2±1,6	27,2±1,3	7,9±1,1
M4-M5 (n=2)	53,7±11,7	28,7±7,8	5,9±1,9	6,4±1,2	2,8±2,8	6,6±2,9	8,3±12,7	12,2±8,8
M7 (n=5)	49,2±4,5	64,8±7,1	4,1±4,2	7,1±1,7	9,6±1,9	5,5±2,6	16,0±2,5	10,0±1,5
T+миело (n=2)	55,6±11,5	42,6±5,5	2,8±6,0	7,4±2,7	8,8±10,9	7,1±3,9	21,1±3,4	11,5±2,0
В+миело (n=1)	65,0	3025,2	2,9	15,8	11,6	11,7	39,1	12,1
Контрольная группа (n=23)	66,1±3,7	21,9±2,5	3,6±2,1	6,1±0,9	10,9±2,3	4,4±1,2	20,3±3,2	7,3±1,1

Примечание: среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (±m)

Анализ экспрессии аннексина внутри варианта лейкоза выявил наличие достоверной разницы между группой с В1 ОЛЛ (68,5±7,3, p<0,05), и В4 ОЛЛ (50,4±5,5%) среди В-лимфобластных ОЛ. Внутри групп с Т-ОЛЛ достоверной разницы не обнаружено. Среди миелобластных вариантов и бифенотипических вариантах лейкоза достоверной разницы экспрессии аннексина на лимфоцитах периферической крови также выявлено не было.

Более значимые изменения наблюдались при исследовании интенсивности флуоресценции аннексина, которая оказалась достоверно ниже в группе контроля, по сравнению со соответствующим показателем во всех остальных подгруппах. Нельзя не отметить факт многократного увеличения именно интенсивности флуоресценции аннексина V при бифенотипическом варианте (В+миело) лейкоза, несмотря на то, что экспрессия его не отличается от показателя контрольной группы. Вероятно, интенсивность флуоресценции является более чувствительным показателем для определения течения и исхода заболевания.

Экспрессия апоптотического маркера p53 (t>2,2; p<0,05) была достоверно выше только в подварианте со зрелоклеточной В-формой ОЛЛ (В4) как по срав-

нению с показателями в контрольной группе, так и остальных подвариантов лейкозов. Однако, в отличие от аннексина убедительных изменений интенсивности флуоресценции (mean для антигена p53) определено не было при анализе между группой контроля и вариантами лейкозов, а также внутри групп. Из полученных результатов можно сделать вывод, что p53 не обладает специфичностью по экспрессии и интенсивности флуоресценции при онкогематологических заболеваниях. Однако также необходимо учитывать, что ограниченное количество пациентов в каждой группе является фактором, снижающим достоверность полученных данных. Необходимо значительно увеличить количество исследований каждого подварианта лейкоза с целью получения статистически значимых групп.

При сопоставлении экспрессии антиапоптотического маркера Bcl-2 на лимфоцитах условно здоровых детей и пациентов с лейкозом было показано следующее: экспрессия Bcl-2 на лимфоцитах периферической крови здоровых детей была достоверно выше при сравнении с данным показателем пациентов со всеми подвариантами острых лимфобластных лейкозов. При этом, достоверных различий в экспрессии белка Bcl-2 у кон-

трольной группы и пациентов с ОМЛ и бифенотипическим вариантом ОЛ не было обнаружено, также отсутствовали различия в интенсивности флюоресценции. Возникает предположение о возможном увеличении уровня экспрессии антиапоптотического маркера Bcl-2 на лимфоцитах больных вследствие активации клеточного звена [19]. Однако данная гипотеза подтвердилась только в группе пациентов с ОЛЛ. Это могло быть обусловлено статистически небольшим количеством проведенных исследований и указывает на необходимость дальнейшего изучения.

При анализе показателей маркера апоптоза CD95 среднее значение контрольной группы было достоверно ниже соответствующего показателя в группах пациентов с ОЛЛ и бифенотипической формой лейкоза, тогда как в группах с пациентами с ОМЛ высокая экспрессия CD95 определялась только при M1-M2 вариантах ОМЛ. По интенсивности флюоресценции между контрольной и исследуемыми группами достоверной разницы не определено. Наши предположения сводились к тому, что усиление экспрессии CD95 на лимфоцитах периферической крови у пациентов с лейкозом указывает на ингибирование активности иммунной системы супрессорными факторами, которые вырабатываются опухолевыми клетками, как путь избегания иммунологического надзора. Данное предположение получило подтверждение только в от-

ношении ОЛЛ. Сравнение экспрессии и интенсивности флюоресценции CD95 между подвариантами лейкозов показало, что максимальная интенсивность выявлялась при В4 и Т3-кортикальном варианте, минимальная – при М4-М5 вариантах. Однако интерпретировать полученные результаты не представляется возможным в связи с малочисленностью групп (n=1).

*Анализ экспрессии апоптотических маркеров на лимфоцитах периферической крови и бластных клетках костного мозга у пациентов с лимфобластными ОЛ.* При анализе экспрессии апоптотического маркера annexin V выявлено достоверное увеличение экспрессии белка на лимфоцитах периферической крови пациентов по сравнению с бластами костного мозга. Среди В-ОЛЛ достоверное увеличение было характерно для В1 и В2 подвариантов, Т-ОЛЛ для Т3-кортикального подварианта, ОМЛ для М1-М2 и М4-М5 подвариантов, а также при бифенотипических вариантах ОЛ (В+миело и Т+миело) (p<0,05, t>2.2). Интенсивность флюоресценции была достоверно выше на лимфоцитах пациентов с Т3, М7 и бифенотипическом вариантом лейкоза. Выраженная экспрессия маркера раннего апоптоза на лимфоцитах, на наш взгляд, является неблагоприятным прогностическим фактором, свидетельствующим о нацеленности иммунокомпетентных клеток на запрограммированную гибель и снижение противоопухолевого иммунологического надзора.

**Таблица 2 – Экспрессия маркеров апоптоза в бластных клетках костного мозга у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, M±m**

Вариант ОЛ, кол-во пациентов (n)	Маркеры апоптоза							
	annexin V		P53		Bcl-2		CD95	
	Ранний апоптоз, %	Mean	%	Mean	%	Mean	%	Mean
В2 (n=36)	44,4±7,8	27,8±5,4	4,8±7,2	8,7±2,3	17,2±16,4	6,9±8,7	8,1±2,7	6,1±7,2
В1 (n=12)	29,0±13,0	33,5±26,5	4,3±4,5	7,6±1,0	10,8±13,2	5,7±1,6	2,8±2,2	4,8±1,4
В3 (n=12)	55,6±8,7	37,7±10,1	3,9±5,2	8,6±1,2	26,5±19,0	6,6±2,1	5,3±3,1	5,2±1,0
В4 (n=2)	37,8±18,2	15,6±2,5	29,2±20,7	16,8±7,8	9,6±1,3	3,4±1,8	3,0±0,4	4,8±0,1
Т3(n=7)	36,4±7,2	16,7±4,8	3,0±1,5	6,2±2,6	2,1±1,3	3,8±2,5	3,0±1,5	5,0±1,8
Т-некорт (n=7)	62,7±2,8	39,3±5,5	4,2±3,1	6,4±3,3	8,3±11,8	5,1±4,3	4,2±3,1	5,3±2,5
М1-М2 (n=17)	37,1±14,7	44,5±24,5	5,0±6,0	13,0±4,2	11,0±17,4	8,0±6,0	16,4±13,2	13,3±4,9
М3 (n=3)	56,5±11,2	36,9±7,5	1,9±2,4	14,6±1,6	57,5±2,0	12,9±0,7	10,5±6,8	16,8±1,7
М4-М5 (n=2)	35,0±11,7	37,4±7,8	3,5±1,9	11,3±1,2	2,9±2,8	7,3±2,9	30,6±12,7	17,5±8,8
М7 (n=5)	53±14,5	43±6,6	5,2±2,0	13,4±1,1	1,8±1,1	5,5±1,1	3,8±2,3	8,6±2,9
Т+миело (n=2)	23,9±11,5	27,5±5,5	6,8±6,0	11,0±2,7	15,9±10,9	7,8±3,9	3,5±3,4	8,1±2,0
бифенот В+миело (n=1)	40,1	33,1	84,7	31,1	0,21	17,9	24,2	8,7

*Примечание: mean – среднее арифметическое значение (M). Данные приведены в виде M±m, где m – стандартное отклонение*

Сравнивая экспрессию annexin V на бластах костного мозга между различными подвариантами, следует указать, что минимальная экспрессия выявлена при В1-варианте и бифенотипическом виде (Т+миело), что свидетельствует о выраженной жизнеспособности бластов, тогда как максимальная экспрессия при В2, В3, Т4, М3 и М7 вариантах. Усиление интенсивности флюоресценции также была характерна именно при данных подвариантах лейкоза. Показано, что В3 и М3 линейные лейкозы имеют благоприятный прогноз, Т-некортикальный более благоприятен по сравнению с кортикальной формой. Вероятно, наличие на поверхности бластов большого количества апоптотических белков будет способствовать их ускоренной гибели. Следует принимать во внимание не саму экспрессию аннексина,

а показатель, проявивший большую чувствительность, каковым и является интенсивность флюоресценции. Увеличение числа выборки пациентов и последующие исследования могли бы повлиять на результаты исследований. Однако, даже опираясь на полученные данные, можно говорить о необходимости анализа данного маркера на бластах и лимфоцитах пациентов с целью прогнозирования течения заболевания.

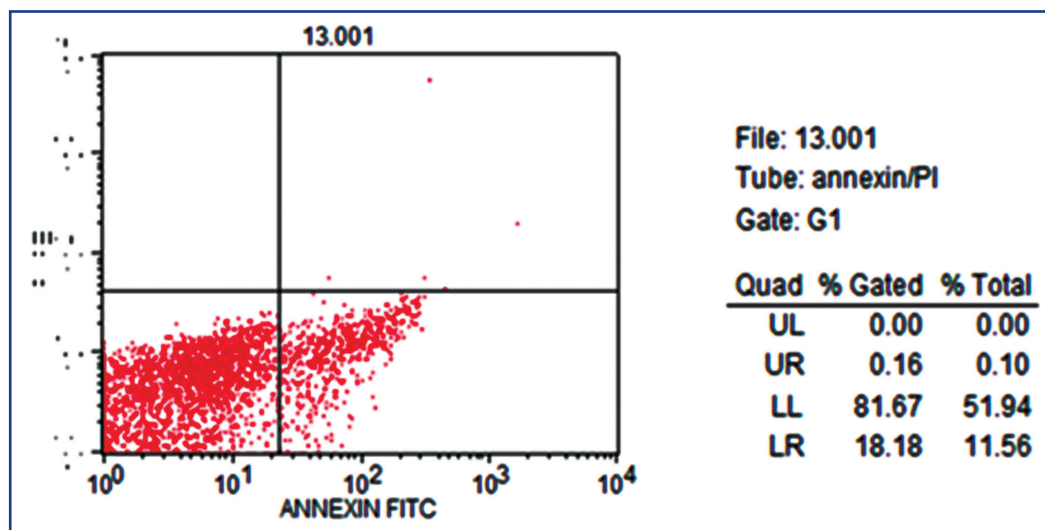
Среди Т-ОЛЛ экспрессия маркера раннего апоптоза на бластных клетках существенно снижена в группе с Т3-кортикальным вариантом (36,4±7,2%) по сравнению с группой некортикального Т-ОЛЛ (62,7±2,8%), (p<0,05, t=2.9) в то время, как на лимфоцитах периферической крови при данных вариантах лейкоза экспрессия аннексина максимальна. Значение средней

интенсивности флуоресценции (mean) также ниже у пациентов с Т3-корт ОЛЛ ( $16,7 \pm 4,8$  у.е.) по сравнению с соответствующим показателем некортикального Т-ОЛЛ ( $39,3 \pm 5,5$  у.е.).

Среди ОМЛ экспрессия annexin-V на лимфоцитах периферической крови была достоверно выше, чем на бластных клетках при М1-М2 и М4 подвариантах ОМЛ. Известно, что острый промиелоцитарный лейкоз (ОМЛ М3) и острый мегакариоцитарный лейкоз (ОМЛ М7) отличаются агрессивным течением и неблагопри-

ятным исходом в сравнении с другими видами ОМЛ. Тем самым подразумевалось, что экспрессия маркера annexin-V на опухолевых клетках при данных подвариантах ОМЛ будет ниже, чем в группах с В-ОЛЛ, который характеризуется более благоприятным течением, однако достоверных различий выявлено не было.

Интересным, на наш взгляд является достоверно низкая экспрессия аннексина на бластах при бифенотипическом (Т+миело) варианте по сравнению с В+миело варианте.



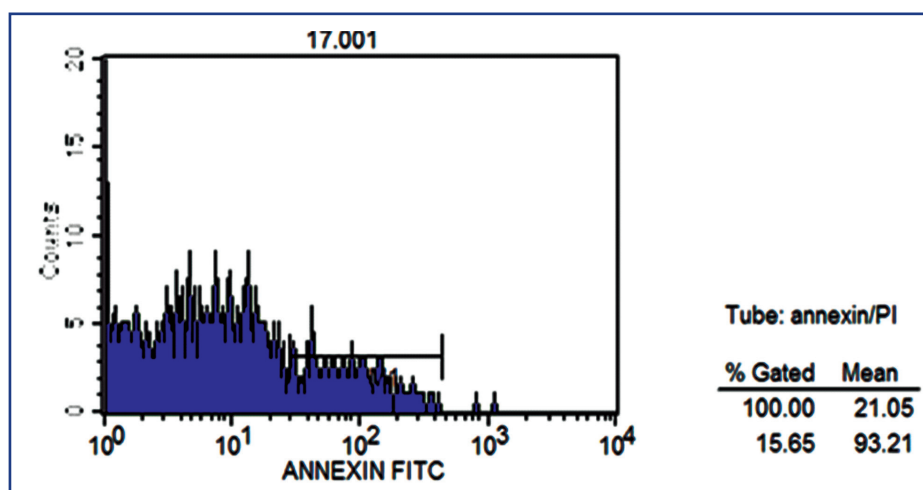
Легенда: UL (upper left) – верхний левый квадрант, UR (upper right) – верхний правый квадрант, LL (lower left) – нижний левый квадрант, LR (lower right) – нижний правый квадрант, Gated – область клеток, Quad – квадрант, Total – общий процент

Рисунок 3 – Экспрессия annexin V, меченого флуоресцеином (FITC) на бластных клетках

В правом нижнем квадранте графика (LR) показаны бластные клетки, позитивные по annexin-V, то есть находящиеся на этапе раннего апоптоза (18,18%). В левом нижнем квадранте (LL) расположены клетки, негативные по annexin-V, следовательно живые (81,57%), в ле-

вом верхнем квадранте (UL) – мертвые клетки (0,00%), и в правом верхнем квадранте (UR) – клетки в стадии позднего апоптоза (0,16%) (рисунок 3).

Среднее значение FITC-положительных клеток, содержащих аннексин-V, составило 21,05 единиц (рисунок 4).



Легенда: Gated – область клеток, Mean – средняя интенсивность флуоресценции

Рисунок 4 – Однопараметровая гистограмма интенсивности флуоресценции annexin V (mean)

В группах миелобластных ОЛ экспрессия annexin V на лимфоцитах периферической крови была достоверно выше по сравнению с бластными клетками в под-

группах М1-М2, М4-М5 подвариантами лейкоза ( $p < 0,05$ ,  $t = 11,2$ ), в то время как в группах с М3 и М7 подвариантами достоверных различий выявлено не было. Высокая

экспрессия annexin-V на лимфоцитах может сигнализировать о более неблагоприятном течении заболевания ввиду ускоренного выхода лимфоцитов из участия в противоопухолевом иммунитете. В дальнейшем, мы предполагаем проанализировать клиническое течение заболевания с экспрессией маркеров апоптоза. При анализе интенсивности флуоресценции (mean) аннексина достоверных различий определено не было.

Таким образом, анализ раннего маркера апоптоза у больных с ОЛЛ и ОМЛ показывает, что на лимфоцитах периферической крови данный антиген экспрессируется выше, чем на опухолевых клетках. Подобная картина наблюдалась и в отношении интенсивности флуоресценции.

**Анализ экспрессии белка p53.** При анализе экспрессии белка p53 на лимфоцитах периферической крови

и бластных клетках при различных подвариантах ОЛ выявлена достоверная усиление экспрессии данного маркера только лимфоцитах периферической крови пациентов с В4 подвариантом по сравнению с лимфоцитами других групп. Такая же закономерность наблюдалась и при сравнении экспрессии p53 на бластных клетках. ( $p < 0,05$ ;  $t > 2.2$ ) (рисунок 5, табл. 1).

Среди Т-ОЛЛ достоверной разницы в экспрессии белка p53 не выявлено ( $3,0 \pm 1,5\%$  и  $4,2 \pm 3,1\%$ , соответственно), ( $p < 0,05$ ;  $t > 2.2$ ). В группах с ОМЛ достоверная разница также не выявлена (таблица 1). Оценка интенсивности флуоресценции не выявила существенных различий в исследуемых группах. Следовательно, можно предположить, что маркер p53 не является функционально значимым для данного исследования (рисунок 5).

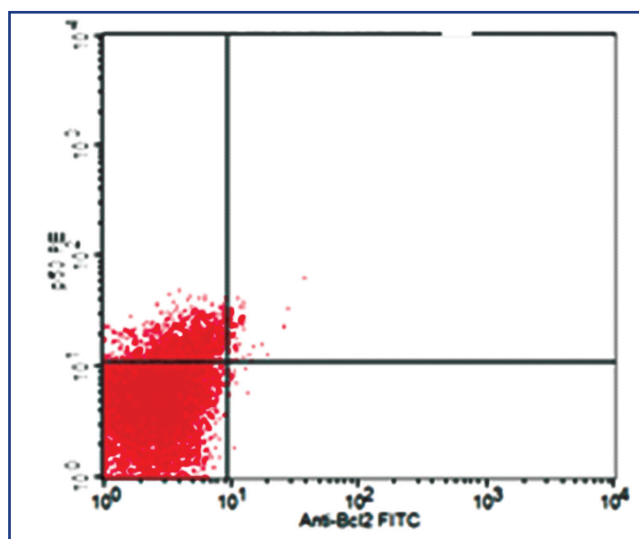


Рисунок 5 – Дот-плот экспрессии маркера Bcl-2 и белка p53

**Анализ экспрессии антиапоптотического маркера Bcl-2.** Полученные результаты свидетельствуют, что на лимфоцитах периферической крови больных до начала лечения экспрессия данного маркера была достоверно ниже, чем на лимфоцитах здоровых пациентов во всех группах, за исключением вариантов М1-М2 (в этой группе экспрессия Bcl-2 не отличалась от показателей контрольной группы).

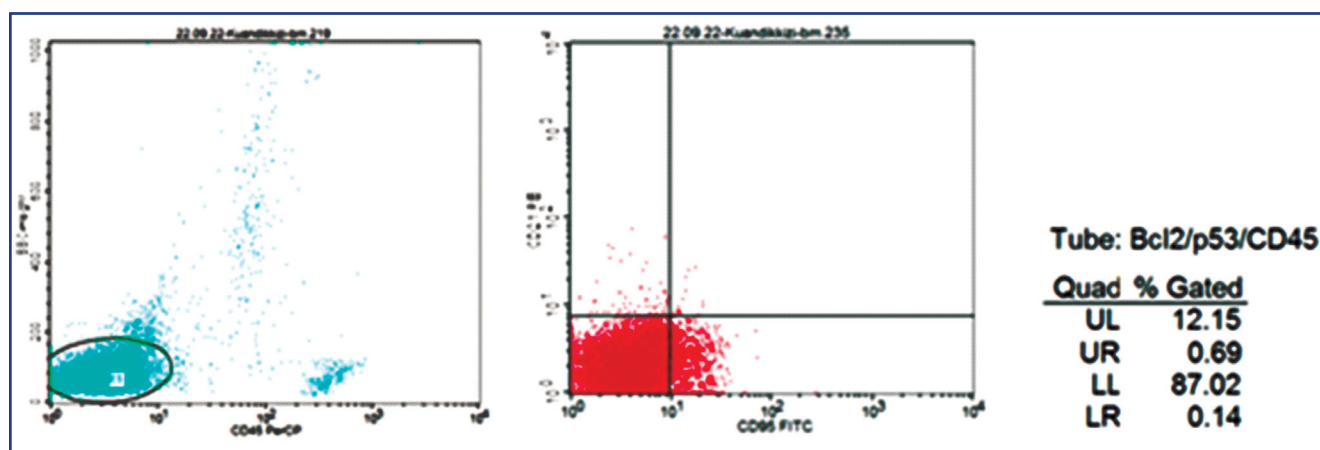
Сравнительный анализ этого маркера на лимфоцитах внутри групп показал, что наиболее высокая экспрессия наблюдалась у подтипов М1-М2, что, на наш взгляд, является прогностически благоприятным признаком, так как указывает на сохранение определенной функциональной активности лимфоцитов при ОМЛ. В различных вариантах В-ALL экспрессия Bcl-2в популяции бластных клеток существенно не отличалась, но была значительно выше, чем у пациентов с Т-ОЛЛ.

В группе с ОМЛ на лимфоцитах периферической крови больных минимальная экспрессия bcl-2 была выявлена при М3 варианте, максимальная экспрессия bcl-2 - при М1-М2. На бластных клетках максимальная экспрессия Bcl-2 регистрировалась при М3. Широкий диапазон уровня экспрессии Bcl-2 в группе пациентов с ОМЛ по сравнению с ОЛЛ, вероятно, обуславливается происхождением бластов из разных ростков кроветворения (миелоцитарного и лимфоцитарного). При этом становится ясным, что Bcl-2 в большей сте-

пени может иметь прогностическое значение именно при ОМЛ. Сопоставление результатов экспрессии данного показателя между всеми исследуемыми группами продемонстрировало, что минимальная экспрессия антиапоптотического маркера на бластных клетках отмечалась при Т3 ОЛЛ и М4-М5 ОМЛ, в то время как максимум был выявлен при М3 ОМЛ (рисунок 6).

**Анализ экспрессии Fas-лиганда CD 95.** Анализ экспрессии CD95 на лимфоцитах периферической крови внутри групп достоверных различий не выявил. При этом, следует отметить, что экспрессия CD95 на бластах при всех вариантах лейкоза была достоверно ниже, чем на лимфоцитах периферической крови этих пациентов.

Увеличено процентное содержание антигена в группе с В2 ( $8,1 \pm 2,7\%$ ) в сравнении с В1, В3, В4 подвариантами (таблица 1). Внутри групп пациентов с Т-ОЛЛ достоверной разницы в экспрессии поверхностного маркера CD95 на бластах не выявлено. Среди ОМЛ экспрессия лиганда CD95 была достоверно выше при М4-М5 вариантах в сравнении с другими, при М7 варианте экспрессия CD95 на бластах была минимальной, достоверно ниже по сравнению с другими вариантами ОМЛ. В сводной таблице 1 по вариантам (В, Т, миело) наибольший показатель экспрессии маркера CD95 выявлен в группе М4-М5 ОЛ ( $t=4,0$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 6). Средняя интенсивность флуоресценции также была выше в группе пациентов с ОМЛ ( $16,4 \pm 13,2$  у.е.).



Легенда: Gated – область клеток, Quad – квадрант

Рисунок 6 – Стратегия гейтирования: 1) выделение гейта бластной популяции, 2) выявление экспрессии антигенов Bcl-2 и белка p53

**Обсуждение:** Как известно, апоптоз является основным механизмом, с помощью которого большинство химиотерапевтических средств вызывают гибель опухолевых клеток. С большей долей вероятности можно предположить, что баланс экспрессии (аннексин V, CD95, p53) и антиапоптотического белка (Bcl-2) может контролировать реакцию лейкозных клеток на химиотерапию и впоследствии влиять на прогноз пациента. Следовательно, задачей данного исследования было определить какой из указанных маркеров будет обладать прогностической значимостью для изучаемых вариантов лейкозов.

Данное исследовательское направление является относительно новым, поэтому в доступной литературе имеется лишь ряд работ, определяющих функциональную значимость маркеров апоптоза в прогнозировании течения и ответа на терапию пациентов с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями. В представленной работе нами были получены данные, которые частично соответствовали уже имеющимся результатам.

Так, в ходе работы была выявлена высокая экспрессия маркера раннего апоптоза – аннексин V на лимфоцитах здоровых пациентов, что не соответствует данным литературы, где экспрессия аннексин V в популяции здоровых гораздо ниже. Данный результат указывает на необходимость проведения более масштабных исследований на большей популяционной выборке. При этом интенсивность флуоресценции аннексина на лимфоцитах в популяции здоровых достоверно ниже по сравнению с интенсивностью флуоресценции на лимфоцитах пациентов с лейкозом. Вероятно, для аннексин V более специфичным показателем будет в дальнейшем считаться интенсивность флуоресценции. В доступной литературе мы не встретили работ, освещающих изменения интенсивности флуоресценции. Кроме того, сравнительный анализ экспрессии аннексин V на лимфоцитах (объединенный показатель всех групп лимфобластных лейкозов – 63.8%) и бластах (44.3%) выявил, что на лимфоцитах данный маркер был экспрессирован достоверно больше, нежели, чем в бластной популяции, что являетсястораживающим признаком в отношении угнетения противоопухолевого иммунитета. При миелобластных лейкозах на

лимфоцитах экспрессия аннексин V составила (58%), тогда как на бластных клетках 45.4%, однако данные различия не были достоверными. При рассмотрении экспрессии аннексина внутри подвариантов лейкозов достоверных различий также выявлено не было, следовательно данный маркер не проявил выраженной специфичности и не может быть рекомендован в качестве прогностического с целью мониторинга и прогнозирования течения патологического процесса.

Сравнительный анализ экспрессии белка p53 на поверхности лимфоцитов и бластных клеток достоверных различий при различных вариантах лейкозов не выявил. В имеющихся публикациях представлены данные иммуногистохимических исследований солидных опухолей (рак яичников, легкого и т.д.), при которых данный маркер проявляет определенную диагностическую значимость [20]. В нашем исследовании достоверных различий экспрессии p53 выявлено не было, возможно данный маркер более специфичен для опухолевых клеток солидных опухолей. Тем не менее, не исключается вероятность отсутствия достоверных изменений по причине малого размера групп с редкими подвариантами лейкозов, в связи с чем существует необходимость дальнейшего исследования данного маркера.

Исследование экспрессии белка Bcl-2 на лимфоцитах и на бластных клетках при В-клеточных вариантах достоверных различий не выявило, тогда как при Т-клеточном варианте на лимфоцитах периферической крови данный маркер экспрессировался в достоверно большем количестве, нежели на бластах. При ОМЛ экспрессия Bcl-2 была достоверно выше на бластной популяции клеток, по сравнению с лимфоцитами, что может являться одним из механизмов «избегания опухоли иммунологического надзора». Являясь антиапоптотическим маркером, Bcl-2 способствует удлинению сроков жизнеспособности бластной популяции, обуславливая феномен «иммортализации». В то же время, А. Сахуаді и соавт. [21] не обнаружили корреляции между экспрессией Bcl-2 и как ответом на индукционную химиотерапию, так и частоту рецидивов при ОЛЛ что указывает на то, что уровни экспрессии Bcl-2 имеют довольно низкую прогностическую значимость. При этом, достаточно неожиданным оказал-

ся факт, что все образцы клеток, которые показали хороший ответ на начальную терапию преднизолоном, показали значительно более высокую экспрессию Bcl-2, чем те, которые плохо реагировали. Таким образом, высокие уровни экспрессии Bcl-2 в ALL могут указывать на зависимость выживания опухолевых клеток *in vivo* от цитокинов. Известно, что глюкокортикоиды оказывают мощное противовоспалительное действие из-за подавления экспрессии генов цитокинов [22], лечение преднизолоном *in vivo* может привести к общему снижению выработки цитокинов. Таким образом, интересно предположить, что индуцированное преднизолоном снижение экспрессии цитокинов может быть причиной благоприятной реакции для бластных клеток (снижение интенсивности апоптоза) на преднизолон во ВСЕХ образцах клеток с высоким уровнем экспрессии Bcl-2. Результаты исследования экспрессии Bcl-2 при ОЛЛ позволяют предположить, что уровни экспрессии Bcl-2 могут быть выше у пациентов с благоприятным ответом на лечение [23]. Ввиду отсутствия опубликованных результатов сравнительного анализа экспрессии апоптотических аннексин-V, p53, CD95 и антиапоптотического Bcl-2 маркеров на лейкоэмических клетках и лимфоцитах, для установления диагностической значимости каждого маркера, необходимо сопоставить уровень экспрессии с клиническим течением заболевания в каждом индивидуальном случае, что и определит направление дальнейших исследований.

Согласно результатам проведенных исследований установлено, что наиболее диагностически значимые изменения были показаны при сравнительном анализе экспрессии CD95 на лимфоцитах и бластной популяции. Для любой формы ОЛЛ, любого подварианта Т-ОЛ и В-ОЛ экспрессия CD95 на лимфоцитах периферической крови была достоверно выше, чем на популяции бластов. Полученные результаты согласуются с данными А.Ю. Вaryshnikov и соавт., которые показали, что экспрессия CD95 в бластных клетках является благоприятным прогностическим признаком, связанным с увеличением безрецидивной и общей выживаемости. Напротив, отсутствие антигена CD95 в бластах является неблагоприятным признаком для развития заболевания. Таким образом, мониторинг CD95 экспрессия и функция CD95 во время химиотерапии *in vivo* могут помочь в дальнейшем определить прогностическую значимость CD95 для индуцированно-го лекарственными препаратами апоптоза у всех пациентов. При ОМЛ достоверных различий выявлено не было, что свидетельствует о функциональной сохранности лимфоцитов, однако такой фактор, как малое количество пациентов, мог повлиять на полученные результаты.

**Заключение:** Результаты проведенных исследований указывают на наличие прогностической значимости Bcl-2 и CD95 при остром лейкозе. Необходимо проведение дальнейших исследований данных видов молекул с включением их в стандартную панель иммунофенотипирования при лейкозах с целью выявления благоприятного и/или неблагоприятного прогностического значения при ОЛЛ у детей. Annexin V и p53 не выявили достоверной чувствительности и специфичности, что позволяет не включать данные маркеры в панель иммунофенотипирования лейкозов.

### Список использованных источников:

1. Ходунова Е.Е. Исследование маркеров программированной клеточной гибели (Bcl-2, Bax, p53 и CD95): дис. – Москва: ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 2013. – 117 с. [Hodunova E.E. *Issledovanie markerov programirovannoy kletочноy gibeli (Bcl-2, Bax, r53 i CD95): dis.* – Moskva: FGBU NMIC gematologii Minzdrava Rossii, 2013. – 117 s. (in Russ.)]. <https://www.disscat.com/content/issledovanie-markerov-programirovannoi-kletочноy-gibeli-bcl-2-bax-p53-i-cd95-v-period-indu>
2. Паровичникова Е.Н., Ходунова Е.Е., Гальцева И.В., Куликов С.М., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Щепляков Д.В., Савченко В.Г. Маркеры апоптоза в CD34-позитивных клетках при острых лейкозах // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2013. – №4(6). – С. 373-378. [Parovichnikova E.N., Hodunova E.E., Gal'ceva I.V., Kulikov S.M., Troickaya V.V., Kuz'mina L.A., Shcheplyakov D.V., Savchenko V.G. *Markery apoptoza v CD34-pozitivnyh kletkah pri ostryh lejkozah // Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika.* – 2013. – Vol 4(6). – P. 373-378. (in Russ.)]. <https://old.bloodjournal.ru/markery-apoptoza-v-cd34-pozitivnyh-kletkah-pri-ostryh-lejkozah/>
3. Newton K., Strasser A., Kayagaki N., Dixit V.M. Cell death // *Cell.* – 2024. – Vol. 187(2). – P. 235-256. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.11.044>
4. Obeng E. Apoptosis (programmed cell death) and its signals // *Braz. J. Biol.* – 2021. – Vol. 81(4). – P. 1133-1143. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.228437>
5. Nagata S., Tanaka M. Programmed cell death and the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* – 2017. – Vol. 17(5). – P. 333-340. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.153>
6. McBride A., Houtmann S., Wilde L. The Role of Inhibition of Apoptosis in Acute Leukemias and Myelodysplastic Syndrome // *Front Oncol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 192. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00192>
7. Ling V.Y., Straube J., Godfrey W., Haldar R., Janardhanan Y., Cooper L., Bruedigam C., Cooper E., Tavakoli S.P., Jacquelin S., Tey S.K., Baell J., Huang F., Jin J., Zhao Y., Bullinger L., Bywater M.J., Lane S.W. Targeting cell cycle and apoptosis to overcome chemotherapy resistance in acute myeloid leukemia // *Leukemia.* – 2023. – Vol. 37(1). – P. 143-153. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01755-2>
8. Qian S., Wei Z., Yang W., Huang J., Yang Y., Wang J. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 985363. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.985363>
9. Hussar P. Apoptosis Regulators Bcl-2 and Caspase-3 // *Encyclopedia.* – 2022. – Vol. 2(4). – P. 1624-1636. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia2040111>
10. Wang H., Guo M., Wei H. Targeting P53 pathways: mechanisms, structures and advances in therapy // *Sig. Transduct. Target Ther.* – 2023. – Vol. 8. – P. 92. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1>
11. Neophytou C.M., Trougakos I.P., Erin N., Papageorgis P. Apoptosis Deregulation and the Development of Cancer Multi-Drug Resistance // *Cancers.* – 2021. – Vol. 13(17). – P. 4363. <https://doi.org/10.3390/cancers13174363>
12. Ebian H.F., El-korashi L.A., Embaby A. Spontaneous apoptosis and BCL2 gene expression as predictors of early death and short overall survival in acute leukemia patients: a prospective, case cohort study // *Egypt J. Med. Hum. Genet.* – 2021. – Vol. 22. – P. 91. <https://doi.org/10.1186/s43042-021-00210-8>
13. Levoine N., Jean M., Legembre P. CD95 Structure, Aggregation, and Cell Signaling // *Front Cell Dev Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 314. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00314>
14. Hanna J.R.A. Expression of CD95 in Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in Egyptian Children before and after Treatment // *J. Blood Disorders Trans.* – 2015. – Vol. 6. – P. 250. <https://doi.org/10.4172/2155-9864.1000250>
15. Qadir A.S., Ceppi P., Brockway S., Law C., Mu L., Khodarev N.N., Kim J., Zhao J.C., Putzbach W., Murmann A.E., Chen Z., Chen W., Liu X., Salomon A.R., Liu H., Weichselbaum R.R., Yu J., Peter M.E. CD95/Fas Increases Stemness in Cancer Cells by Inducing a STAT1-Dependent Type I Interferon Response // *Cell Rep.* – 2017. – Vol. 18(10). – P. 2373-2386. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.037>
16. Akin D.F., Ozkan Didem T., Nejatd K.E.A. Screening of single nucleotide polymorphism in CD95 (APO-1/FAS) promoter region (G-1377A) in children with acute leukemia // *The Egyptian Journal of Haematology.* – 2018. – Vol. 43(2). – P. 45-48. <https://doi.org/10.4236/oalib.1104385>

17. Tiribelli M., Michelutti A, Cavallin M, Di Giusto S, Simeone E, Fanin R, Damiani D. BCL-2 Expression in AML Patients over 65 Years: Impact on Outcomes across Different Therapeutic Strategies // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10(21). – P. 5096. <https://doi.org/10.3390/jcm10215096>

18. Ahmadzadeh A., Hossein Mohammadi M., Mezghinezhad F., Aghae N.H., Parkhideh S., Khosravi M., Khazaei Z., Adineh H.A., Allahbakhshian F.M. The expression of the TP53 gene in various classes of acute myeloid leukemia // WCRJ. – 2018. – Vol. 5(4). – P. e1178. [https://doi.org/10.32113/wcrj\\_201812\\_1178](https://doi.org/10.32113/wcrj_201812_1178)

19. Saddam M., Paul S.K., Habib M.A., Fahim M.A., Mimi A., Islam S., Paul B., Helal M.M.U. Emerging biomarkers and potential therapeutics of the BCL-2 protein family: the apoptotic and anti-apoptotic context // Egypt J. Med. Hum. Genet. – 2024. – Vol. 25. – Art. no. 12. <https://doi.org/10.1186/s43042-024-00485-7>

20. Pundir D.S., Pundir C.S. Detection of tumor suppressor protein p53 with special emphasis on biosensors // Analyt. Biochem. – 2020. – Vol. 588. – Art. no. 113473. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2019.113473>

21. Cahyadi A., Ugrasena I.D.G., Andarsini M.R., Larasati M.C.S., Aryati A., Arumsari D.K. Relationship between Bax and Bcl-2 Protein Expression and Outcome of Induction Phase Chemotherapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2022. – Vol. 23(5). – P. 1679-1685. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.5.1679>

22. Huang P., Sun R., Xu C. Glucocorticoid activates STAT3 and NF-κB synergistically with inflammatory cytokines to enhance the anti-inflammatory factor TSG6 expression in mesenchymal stem/stromal cells // Cell Death Dis. – 2024. – Vol. 15. – P. 70. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.03.005>

23. Erkmén T., Serdar B.S., Ates H., Korkmaz M., Koçtürk S. Borax Pentahydrate and Disodium Pentaborate Decahydrate Are Candidates as Anti-leukemic Drug Components by Inducing Apoptosis and Changing Bax/Bcl-2 Ratio in HL-60 Cell Line // Biol. Trace Elem. Res. – 2022. – Vol. 4(200). – P. 1608-1616. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-021802-2>

## АНДАТПА

### БАЛАЛАРДАҒЫ ЖЕДЕЛ ЛЕЙКОЗДАРДАҒЫ ПЕРИФЕРИЯЛЫҚ ҚАН ЛИМФОЦИТТЕРІНДЕ ЖӘНЕ БЛАСТ ЖАСУШАЛАРЫНДА АПОПТОЗ МАРКЕРЛЕРІНІҢ ЭКСПРЕССИЯСЫН ТАЛДАУ

М.Г. Булегова<sup>1</sup>, С. С. Салиева<sup>1</sup>, А. Шерезданова<sup>1</sup>, А. Дунаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы" АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** оЖедел лейкоз емнің тиімді тәсілдерін және емнің барысын болжау әдістерін іздеу онкогематологияның өзекті мәселесі. Бұл саладағы перспективалық бағыт химиотерапия барысында жасуша бетіндегі молекулалық маркерлер экспрессиясының өзгеруін зерттеу болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты** – алғаш рет анықталған жедел лейкозы бар науқастарда перифериялық қан лимфоциттерінде және сүйек кемігінің бласт жасушаларында аннексин V, Bcl-2, CD95, p53 ақуыздарының экспрессиясын зерттеу.

**Әдістері:** Зерттеу дизайны – көлденең. Зерттеу әдісі: иммунофенотиптеу. Зерттеу материалдары 1 айдан 16 жасқа дейінгі "жедел лейкоз" диагнозы қойылған 106 пациенттің перифериялық қаны мен сүйек кемігі (зерттеу тобы) және 2 жасқа дейінгі шартты түрде сау 23 баланың перифериялық қаны (бақылау тобы) болды. Алынған мәліметтер статистикалық өңдеуден өтті.

**Зерттеу нәтижелері:** В-жасушалы жедел лейкоздарда BCL-2 экспрессиясын зерттеу сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ, перифериялық қан лимфоциттеріндегі Т-жасушалы лейкоздарда бұл маркер бласттарға қарағанда сенімді түрде көбірек көрсетілді. Жедел миелобластты лейкозда BCL-2 экспрессиясы лимфоциттермен салыстырғанда бласттар популяциясында айтарлықтай жоғары болды. CD95 экспрессиясы лимфобластты лейкоздарда бласт жасушаларының мембранасына қарағанда перифериялық қан лимфоциттерінде айтарлықтай жоғары болды. Аннексин V экспрессиясын талдау ерте апоптоз маркерінің экспрессиясы лимфоциттерде жоғары екенін анықтады. Бұл ісікке қарсы иммунитеттің төмен екенін көрсететін белгі. Лимфоциттер мен бласт жасушаларының бетіндегі p53 ақуызының экспрессиясын салыстырмалы талдау лейкоздың әртүрлі варианттарында сенімді айырмашылықтарды анықтаған жоқ.

**Қорытынды:** Жүргізілген зерттеудің нәтижесі жедел лейкоз кезінде BCL-2 және CD95 болжамдық маңыздылығының болуын көрсетті. Аннексин V және p53 сенімді сезімталдық пен ерекшелікті анықтаған жоқ, бұл лейкоздың иммунофенотиптік панеліне осы маркерлерді қоспауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** жедел лейкоз, бласт жасушалар, апоптоз маркерлері, Bcl-2, CD95.

## ABSTRACT

### ANALYSIS OF THE EXPRESSION OF APOPTOSIS MARKERS ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AND BLAST CELLS IN ACUTE LEUKEMIA IN CHILDREN

M. Bulegenova<sup>1</sup>, S. Saliyeva<sup>1</sup>, A. Sherezdanova<sup>1</sup>, A. Dunayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** A topical issue of oncohematology is the search for effective approaches to therapy and methods of predicting the course of acute leukemia. A promising direction in this field is the study of changes in the expression of molecular markers on the cell surface in the dynamics of chemotherapy.

**The study aimed** to determine the expression level of proteins annexin V, Bcl-2, CD95, and p53 on peripheral blood lymphocytes and leukemic bone marrow cells in children diagnosed with acute leukemia.

**Methods:** the study design was cross-sectional. Research method: immunophenotyping. Peripheral blood and bone marrow of 106 patients with acute leukemia diagnosed for the first time at 1 month to 16 years (study group) and peripheral blood of 23 conditionally healthy children aged 2 to 17 years (control group) served as the study materials. The obtained data were subjected to statistical processing.

**Results:** The study of Bcl-2 expression in B-ALL did not reveal reliable differences; in T-ALL, Bcl-2 expression was significantly higher on peripheral blood lymphocytes than on blasts. In OML, Bcl-2 expression was significantly higher in the blast cell population than in lymphocytes. When CD95 expression was analyzed in ALL, expression was significantly higher on peripheral blood lymphocytes than on the membrane of leukemic cells. The results of the analysis of the expression of annexin V showed that lymphocytes expressed a marker of early



apoptosis significantly more than bone marrow blasts. This phenomenon is a dangerous sign indicating a decrease in antitumor immunity. Comparative analysis of p53 protein expression on the surface of lymphocytes and blast cells showed no significant differences in leukemia variants.

**Conclusion:** The study indicated the prognostic significance of Bcl-2 and CD95 in acute leukemia. Annexin V and p53 did not show reliable sensitivity and specificity, which allows not to include these markers in the leukemia immunophenotyping panel.

**Keywords:** acute leucosis, blast cells, markers of apoptosis, Bcl-2, CD95.

---

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

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

**Финансирование:** Данная работа финансировалась в рамках научно-технической программы №BR11065390 “Разработка инновационных технологий ранней диагностики и лечения злокачественных заболеваний с учетом современных подходов геномики”.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию, интерпретация заявленного научного исследования – Булегенова М.Г., Дунаева А., Шерезданова А.А.; научный дизайн – Булегенова М.Г., Салиева С.С.; исполнение заявленного научного исследования – Дунаева А., Шерезданова А.А.; создание научной статьи – Булегенова М.Г., Салиева С.С., Дунаева А.

**Сведения об авторах:**

**Булегенова М.Г.** – д.м.н., профессор, заведующий клинико-диагностической лабораторией АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017220183, e-mail: mbulegenova@yandex.kz, ORCID ID: 0000-0002-7195-5926;

**Салиева С.С. (корреспондирующий автор)** – PhD, врач отделения онкологии/гематологии №2 АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77072890102, e-mail: symbatsaliyeva@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0262-8515;

**Дунаева А.** – врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87475938655, e-mail: dunaeva-angelina2001@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-5204-4605;

**Шерезданова А.А.** – врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан, тел. 87014964790, e-mail: sherezdanova.a@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5430-7636

**Адрес для корреспонденции:** Салиева С.С., АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», ул. Аль-Фараби 146, Алматы 050000, Республика Казахстан.

# IMPACT OF CHARLSON COMORBIDITY INDEX ON POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN ELDERLY PATIENTS WITH HIGH-RISK PROSTATE CANCER

Z. VEZIROVA<sup>1</sup>, F. GULIYEV<sup>1</sup>, T. MUSAYEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

## ABSTRACT

**Relevance:** The broad experience accumulated to date in performing radical prostatectomy (RPE) in high-risk patients has significantly reduced the frequency of perioperative complications. Studies that evaluate risk factors and scales to estimate the probability of complications for patients over 70 years are important.

**The study aimed to** determine the safety criteria for performing RPE in patients over 70 years of age with high-risk prostate cancer.

**Methods:** A total of 163 patients who underwent open RPE for high-risk prostate cancer from September 2018 and July 2021 were included in the study. The risk of postoperative complications was calculated using the Charlson Comorbidity Index (CCI). Complications of the postoperative period (90 days from the date of surgical intervention) were evaluated according to the Clavien-Dindo classification. The correlation between the indicators of CCI and postoperative complications was performed.

**Results:** All patients were divided into 2 groups by CCI equal to 2.5. The statistical analysis directly correlated this value with Grade I-II complications ( $\chi^2=13.610$ ;  $p<0.001$ ). The most significant correlation revealed during the multifactorial logistic regression analysis of preoperative parameters was established between diabetes mellitus and the incidence of postoperative infectious complications (HR – 2.84; 95% CI: 2.59-3.12;  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** The expediency of using CCI to identify a group of patients with a high probability of complications was emphasized. Comprehensive assessment of perioperative risk, chronological age as an isolated factor is not a contraindication for surgical treatment of prostate cancer in men over 70 years of age.

**Keywords:** prostate cancer, radical prostatectomy, comorbidity, Charlson Comorbidity Index (CCI), catheter-associated urinary tract infection, perioperative complications, Clavien-Dindo classification.

**Introduction:** The broad experience accumulated to date in performing radical prostatectomy (RPE) in high-risk patients has significantly reduced the frequency of perioperative complications, which, along with satisfactory long-term therapy, results in low local progression and the likelihood of metastasis in prostate cancer makes surgery a successful and widely used method of treating this pathology [1].

However, the problem of choosing surgical tactics among elderly patients (over 70 years old), who, according to various sources, account for up to 50% of patients operated on for prostate cancer, remains unresolved. This issue is particularly acute in patients with a high probability of disease progression. On the one hand, increasing the predicted life expectancy in the male population requires a more radical approach from specialists. On the other hand, age, the presence of concomitant diseases, and, accordingly, the risk of perioperative complications may push the surgical intervention into the background.

Several evaluation scales and indices capable of predicting the development of postoperative complications have been developed and are actively used. Despite the lack of consensus on their reliability and effectiveness, the Charlson Comorbidity Index (CCI) today is the most common [2].

**The study aimed to** determine the safety criteria for performing RPE in patients over 70 years of age with high-risk prostate cancer.

**Materials and Methods:** A total of 163 patients who underwent open RPE for high-risk prostate cancer between September 2018 and July 2021 were included in the study. Patients with a previous history of prostate surgery or receiving neoadjuvant therapy were excluded from the study. The mean patient age was  $66.2\pm 2.1$  (54-76) years, and the mean prostate-specific antigen (PSA) level at biopsy was  $13.8\pm 4.2$  ng/dl (3.6-46.4). All patients underwent radical prostatectomy with extended pelvic lymphadenectomy. Surgical interventions were performed by one surgical team.

All patients were divided into two groups according to age. Group I comprised 91 (55.9%) patients below 70, while Group II included 72 (44.1%) patients over 70 years.

During the preoperative examination, the following concomitant diseases were identified: chronic coronary heart disease in 11 (6.7%) patients, history of previous myocardial infarction in 8 (4.9%) patients, type 2 diabetes mellitus in 22 (13.5%) patients and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 7 (4.3%) patients. In some cases, a combination of two or more concomitant pathologies was noted in the same patient. Thus, in 5 (3.1%) cases, a history of diabetes mellitus and a previous myocardial infarction were noted. Chronic coronary heart disease as the second concomitant pathology was observed in 11 (6.7%) patients. Patients with concomitant cardiovascular diseases were examined following the recommendations of the European Society of Cardiology and the European Association of Anesthesiologists (ESC/ESA) [3]. One hundred

twenty-one (74.2%) patients did not have any concomitant diseases, of which 75 (82.4%) patients were included in Group I and 46 (63.9%) – in Group II.

The preoperative physical status of all patients was assessed according to the American Society of Anesthesiologists (ASA) classification by a multidisciplinary team. In some cases, the decision on the possibility of surgical intervention was made after the prescribed therapy.

The Charlson Comorbidity Index was developed in 1987 by Charlson and colleagues to classify comorbid conditions that may influence mortality risk [4]. In our study, the high risk of progression and the likelihood of local prevalence of the process of the presence of cancer were taken into account as risk factors.

Complications of the postoperative period (90 days from the date of surgical intervention) were evaluated according to the Clavien-Dindo classification, initiated in 1992 and updated in subsequent years [5]. All complications were evaluated as «minor» (Grade I-II) and «major» (Grade III-IV). Complications associated with Grade V were not included in the study.

The diagnosis and treatment of catheter-associated urinary tract infections (CAUTI) that occurred in several patients were performed following the standards of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Central Disease of Control/ National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN) [6]. While in the hospital, all patients were prevented from thromboembolic complications according to generally accepted protocols.

In order to carry out statistical processing, all data on patients and postoperative complications that occurred within 90 days after RPE were entered into the database. Statistical analysis of the results was performed using SPSS 18.0 for Windows software block (SPSS Inc, Chicago, IL, US). The correlation between the CCI value and postoperative complications was analyzed with the calculation of the Pearson coefficient  $\chi$ . Differences with a significance level of 95 were considered statistically significant ( $p < 0,05$ ).

**Results:** The characteristics of patients in the preoperative period are presented in Table 1. The average age of patients in groups I and II was  $62.7 \pm 0.4$  (54-70) and  $71.8 \pm 0.2$  (71-76) years, respectively ( $p < 0.001$ ).

**Table 1 – Characteristics of patients in the preoperative period by age groups**

Parameters	Group I	Group II	P
PSA*, ng/ml	20,9±0,9 (8,74-49,3)	22,4±0,6 (9,67-32,1)	0.178
Prostate volume, ml	56,8±3,9 (20-155)	48,9±3,8 (25-113)	0.159
BMI**, kg/m <sup>2</sup>	28,2 (25,5-32,7)	26,3 (24,3-35,1)	0.078
ASA*** classification			0.124
ASA I	10,3%	7,1%	
ASA II	73,3%	71,7%	
ASA III	16,4%	21,2%	
CCI****	2,1±0,05(2-4)	2,5±0,07 (2-4)	0.012
Gleason score (biopsy)			0.010
6	55 (60,4%)	23 (31,9%)	
7	27 (29,7%)	42 (58,3%)	
≥8	9 (9,9%)	7 (9,7%)	
Clinical stage, T			0.142
2a	1 (1,1%)	6 (8,3%)	
2b	14 (15,4%)	12 (16,7%)	
2c	20 (22,0%)	12 (16,7%)	
3a	30 (33,0%)	27 (37,5%)	
3b	26 (28,6%)	(20,8%)	

Notes: \*PSA – Prostate specific antigen; \*\*BMI – Body mass index; \*\*\* ASA – American Society of Anesthesiologists; \*\*\*\* CCI – Charlson Comorbidity Index

The above data shows no significant differences between the study groups concerning the total PSA index ( $p=0.178$ ). However, a significant difference between the compared groups was revealed in the Gleason score ( $p=0.010$ ). Patients in Group I had a higher BMI compared to Group II. However, this difference had no statistically significant confirmation ( $p=0,078$ ).

The postoperative complications were diagnosed in 56 (34.3%) patients. In 52 (31.9%) cases, complications were classified as Grade III according to the Clavien-Dindo classification, and Grade III-IV complications were noted in 4 (2.4%) patients. In 23 (14.1%) cases, one patient had two or three complications at a time.

The main complication graded as I-II was lymphorrhea, diagnosed in 16 (9.8%) patients. Five patients underwent percutaneous lymphocele drainage, regarded as a Grade III-IV complication.

Other complications associated with Grade I-II were urethrovesical anastomosis leakage, hematuria, pneumonia, and lower extremity deep vein thrombosis. They were diagnosed in 6 (3.7%), 7 (4.3%), 4 (2.5%) and 3 (1.8%) patients respectively. In 15 (9.2%) patients in the postoperative period, the presence of CAUTI was diagnosed.

Acute coronary syndrome developed in 5 (3.1%), gastrointestinal bleeding - in 1 (0.6%) and hemorrhagic stroke – in 2 (1.2%) patients. These patients required continued treatment in the intensive care unit.

The performed correlation analysis between Grade I-II complications and age groups did not demonstrate a significant relationship ( $\chi^2=0.472$ ;  $p=0.492$ ). A similar analysis for Grade III-IV complications also revealed no significant correlation ( $\chi^2=1,050$ ;  $p=0.306$ ).

In the next stage, all patients were divided into 2 groups by CCI index equal to 2.5. The statistical analysis di-

rectly correlated this value with Grade I-II complications ( $\chi^2 = 13.610$ ;  $p < 0.001$ ).

Similar results were obtained compared to Grade III-IV complications ( $\chi^2 = 12.515$ ;  $p < 0.001$ ). Moreover, the most significant correlation revealed during the multifactorial logistic regression analysis of preoperative parameters was established between diabetes mellitus and the incidence of postoperative infectious complications (HR 2.84; 95% CI, 2.59-3.12;  $p < 0.001$ ).

**Discussion:** Demographic changes in populations over 65 years require a review of the decision-making process for the treatment of many diseases, including prostate cancer in elderly patients. Until recently, the age over 70 years was considered a relative limitation for the implementation of RPE due to the generally low life expectancy of patients of this age group and, accordingly, the lack of advantages of such aggressive therapy as well as high rates of complications and mortality, today the issue of treatment of elderly patients with this pathology requires a radical revision.

The introduction into clinical practice of modern diagnosis and preoperative preparation methods. At the same time, a high risk of postoperative complications tasks the surgeon to ensure the expediency of surgical intervention and determine the type of surgery considering risk factors such as age, cardiovascular, respiratory, endocrine and other concomitant diseases.

One of the most valuable studies was performed by Begg and colleagues, where the authors analyzed the rates of postoperative and late urinary complications in men undergoing prostatectomy. In the structure of complications of the early postoperative period among elderly patients, cardiac (5.5%), respiratory (11%), vascular (4.7%), surgical (6.6%), and infectious complications (0.8-2%) should be distinguished, as well as an increase in the 30-day mortality rate. The frequency of complications increases in proportion to the age of patients. The incidence of at least one complication among patients subjected to RPE aged 65-69, 70-74, and over 75 years was 28%, 31% and 35%, respectively [7]. The authors emphasized that the rate of complications is significantly reduced if the procedure is performed in a high-volume hospital and by a surgeon who performs a high number of such procedures.

At the same time, the question of the «leading» role in the development of postoperative complications of risk factors such as age or the presence of concomitant diseases is still debatable. A limited number of papers have been published on the study of the role of concomitant diseases in the development of perioperative complications in patients undergoing RPE, and they all differ according to the principle of distribution of patients according to age groups, by the number and types of concomitant pathologies accepted for consideration.

In order to determine the risk factors for the development of postoperative complications in the studied cohort of patients, we conducted a study of 163 patients who underwent RPE in connection with prostate cancer and also performed a correlation analysis of the following factors as age, preoperative morbidity (CCI) and the severity of early postoperative complications (Clavien-Dindo classification). The structure of early postoperative complications is presented as follows:

complications directly associated with surgery, neurological, cardiorespiratory, and infectious complications.

Lymphocele development should be highlighted among postoperative surgical complications. The development of this complication is associated with extended pelvic lymphadenectomy and undoubtedly increases the duration of hospitalization, which, in turn, is an unfavorable risk factor for developing nosocomial infection.

In our study, lymphorrhea was diagnosed in 16 (9.8%) patients. It is noteworthy that prolonged lymphorrhea was diagnosed in 10 patients in Group I and 6 patients in Group II. This complication has been classified as a Grade III complication. Subsequently, 5 (31.3%) patients needed percutaneous drainage of the formed lymphocele. Three of these patients belonged to Group II.

Routine microbiological urine analysis on Day 7 after surgery revealed a positive result in 21 (12.9%) of 163 patients. However, in 9 cases, the uropathogen was detected in a concentration not exceeding  $10^5$  CFU/ml. This condition meets the criteria of asymptomatic CAUTI and does not require antibacterial therapy. In 12 patients, the diagnosis of symptomatic CAUTI was made along with the clinical condition and the positive urine culture ( $\geq 10^5$  CFU/ml). During microbiological examination of urine, the following uropathogens were isolated as a monoculture in 12 patients: *E.coli* (4 cases), *Klebsiella pneumonia* (3 cases), *Pseudomonas aeruginosa* (1 case) and *Staph. epidermidis* (1 case). In other cases, the infection was polymicrobial. All cases of postoperative UTI developed without it in the preoperative period. It should be noted that 7 patients in this group suffered from diabetes mellitus. The leakage of ureterovesical anastomosis was diagnosed in 2 patients; one of them had hematuria, which required irrigation of the bladder and prolongation of bladder catheterization. The remaining patients were bacteriologically negative.

As stated above, the duration of urine catheter use is the main risk factor for developing CAUTI and bacteriuria. In our study, the leakage of urethrovesical anastomosis in the early postoperative period in 11 (6.7%) patients required a prolongation of bladder catheterization. Bacteriuria was diagnosed in 5 (45.5%) of 11 patients. Two of them belonged to Group I of the study.

In the remaining patients, the results of microbiological analyses were negative (no growth was detected), and *Candida albicans* with CFU of less than 1000 were isolated in three cases. This group of patients was not treated.

Nosocomial pneumonia is the second most common hospital infection after urinary tract infections. According to various studies, the risk of developing nosocomial pneumonia ranges from 0.3 to 20% or higher, depending on the department's profile, the epidemiological situation in the medical institution, and patients' clinical and individual characteristics. In intensive care units, nosocomial pneumonia accounts for 27-47% of the total number of infectious complications, and mortality is equal to 30-70%. Risk factors for the occurrence of hospital-acquired pneumonia are pulmonary diseases, including COPD, age (over 60 years), smoking, obesity, the nature and duration of surgery and anesthesia [8].

In our study, the incidence of nosocomial pneumonia was 2.5%. Two of the 4 patients belonged to Group II. COPD was diagnosed in one patient from Group II; the other was diagnosed with diabetes mellitus. In Group I, one

patient had a history of COPD, while the other had no concomitant diseases. Therapy and dynamic control of pneumonia followed the generally accepted clinical recommendations, considering the findings of physical examination, radiology, and laboratory tests [9].

In five patients, the early postoperative period was complicated by the development of acute coronary syndrome; one of the patients was subsequently diagnosed with myocardial infarction. Hemorrhagic stroke was diagnosed in one patient. The patients were transferred to the intensive care unit and discharged from the hospital on Days 13 and 18, respectively.

In order to calculate the probability of postoperative complications, specialists have proposed several tests and scales, but there is no consensus on their prognostic significance. In addition, the role of the age factor is still debatable. Even though age is closely associated with high rates of complications in the early postoperative period, we suggested that age alone is not a contraindication to surgical intervention in patients with high-risk prostate cancer.

In several studies comparing the prognostic role of age and CCI in the development of postoperative complications and an increase in mortality rates, CCI was identified as a more significant predictor of an increase in morbidity and mortality than age [10].

Similar data was obtained in our study. We found no differences in the frequency of complications in the early postoperative period between the two age groups. However, higher CCI was an independent risk factor for complications. This highlights the potential value of CCI in risk stratification for patients undergoing surgery for prostate cancer. At the same time, it should be noted that type 2 diabetes mellitus was established as a main risk factor for infectious complications in the early postoperative period (HR 2.84; 95% CI, 2.59–3.12;  $p < 0.001$ ).

CCI can be used with a greater degree of reliability to calculate the risk of postoperative complications in prostate surgery and accordingly be used as an argument when deciding whether surgery is necessary. Undoubtedly, patients over 70 years of age, having a higher risk of perioperative complications, with a satisfactory physical status and the absence of concomitant diseases, have every chance to undergo surgery well. However, in the presence of at least one of the concomitant diseases listed in CCI, the risk of postoperative complications increases significantly. Persons under 70 years of age who have one or more of the concomitant diseases indicated in the CCI index may also have a high probability of developing complications.

Thus, in the treatment of prostate cancer in patients with a high CCI index, it is mandatory to conduct evalua-

tion tests in the preoperative period, discuss their results, and, accordingly, determine the prognosis of the course of the next postoperative period.

**Conclusion:** The obtained results did not demonstrate a correlation between age and the development of complications in the 90-day postoperative period. The expediency of using CCI to identify a group of patients with a high probability of complications was emphasized. High rates were independent risk factors for complications, which underlines the potential usefulness of this scale in risk stratification. Thus, subject to a comprehensive assessment of perioperative risk, chronological age as an isolated factor is not a contraindication to radical surgical treatment of prostate cancer in men over 70 years of age.

### References

1. Delporte G., Henon F., Ploussard G., Briganti A., Rizk J., Rozet F., Touijer K., Ouzzane A. Radical prostatectomy for locally advanced and high-risk prostate cancer: A systematic review of the literature // *Prog. Urol.* – 2018. – Vol. 28(16). – P. 875-889. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.08.007>
2. Bannay A., Chaignot C., Blotière P., Basson M., Weill A., Ricordeau P., Alla F. The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality // *Med. Care.* – 2016. – Vol. 54(2). – P.188-194. <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000471>
3. Kristensen S., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Bøtker H., De Hert S., Ford I., Juanatey J., Gorenek B., Heyndrickx G., Hoeft A., Huber K., Iung B., Kjeldsen S., Longrois D., Luescher T., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P., Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2014. – Vol.31(10). – P. 517-573. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000150>
4. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., Mackenzie K.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chronic Dis.* – 1987. – Vol.40(5). – P.373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
5. Dindo D., Demartines N., Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240(2). – P. 205-213. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae>
6. Horan T., Andrus M., Dudeck M. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting // *Am. J. Infect. Control.* – 2008. – Vol. 36(5). – P. 309-332. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
7. Begg C., Riedel E., Bach P., Kattan M., Schrag D., Warren J., Scardino P. Variations in morbidity after radical prostatectomy // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346(15). – P. 1138-1144. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa011788>
8. Jean S., Chang Y., Lin W., Lee W., Hsueh P., Hsu C. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9(1). – P. 275. <https://doi.org/10.3390/jcm9010275>
9. Plata-Menchaca E., Ferrer R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia // *Rev. Esp. Quimioter.* – 2022. – Vol. 35 (53). – P. 25-29. <https://doi.org/10.37201/req/s03.06.2022>
10. Smith T., Pelpola K., Ball M., Ong A., Myint P.K. Pre-operative indicators for mortality following hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis // *Age Ageing.* – 2014. – Vol. 43(4). – P. 464-471. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu065>

### АНДАТПА

## ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР ЕГДЕ ЖАСТАҒЫ ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ ОПЕРАЦИЯДАН КЕЙІНГІ АСҚЫНУЛАРҒА ЧАРЛЬСОН ІЛЕСПЕЛІ АУРУЛАР ИНДЕКСІНІҢ ӘСЕРІ

З. Везирова<sup>1</sup>, Ф. Гулиев<sup>1</sup>, Т. Мусаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ұлттық онкологиялық орталық, Баку, Әзірбайжан

**Өзектілігі:** Бүгінгі күні төуекел дәрежесі жоғары емделушілерде радикалды простатэктомияны (РП) жүргізудің мол тәжірибесі операциядан кейінгі асқынулардың жиілігін айтарлықтай төмендетті. 70 жасқа асқан науқастарда асқынулардың ықтималдығын бағалау үшін қауіп факторларын және ұпайларды бағалайтын зерттеулер маңызды.

**Зерттеудің мақсаты** қуық асты безінің қатерлі ісігімен ауыратын 70 жасан асқан емделушілерде ЖП жүргізудің қауіпсіздік критерийлерін анықтау болды.

**Әдістері:** Зерттеуге 2018 жылдың қыркүйегінен 2021 жылдың шілдесіне дейін жоғары қауіпті қуық асты безінің қатерлі ісігі бойынша ашық RP өткен 163 пациент қамтылды. Операциядан кейінгі асқынулардың қауіпін Чарльсонның қатар жүретін ауру индексі (CCI) көмегімен есептелді. Операциядан кейінгі кезеңдегі асқынулар (операция жасалған күннен бастап 90 күн) Клавиен-Диндо классификациясы бойынша бағаланды. CCI ұпайлары мен операциядан кейінгі асқынулар арасында корреляция анықталды.

**Нәтижелері:** Барлық науқастар SKI 2,5 коэффициенті бойынша 2 топқа бөлінді. Статистикалық талдау бұл мәнді I-II дәрежелі асқынулармен тікелей байланыстырды ( $\chi^2=13,610$ ;  $p<0,001$ ). Операция алдындағы параметрлердің көп нұсқалы логистикалық регрессиялық талдауы арқылы анықталған ең маңызды корреляция қант диабеті мен операциядан кейінгі инфекциялық асқынулардың жиілігі арасында анықталды (OR – 2,84; 95% CI: 2,59-3,12;  $p<0,001$ ).

**Қорытынды:** Асқыну ықтималдығы жоғары пациенттер тобын анықтау үшін CCI қолданудың орындылығына баса назар аударылады. Операциядан кейінгі қауіпті кешенді бағалау, оқшауланған фактор ретінде хронологиялық жас 70 жасан асқан ерлерде простата обырын хирургиялық емдеуге қарсы көрсетілм болып табылмайды.

**Түйінді сөздер:** қуық асты безінің қатерлі ісігі, радикалды простатэктомия (РП), ілеспелі ауру, Чарльсон ілеспелі ауру индексі (CCI), катетермен байланысты зәр шығару жолдарының инфекциясы, операциядан кейінгі асқынулар, Клавиен-Диндо классификациясы.

## ВЛИЯНИЕ ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ ЧАРЛСОНА НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА

З. Везирова<sup>1</sup>, Ф. Гулиев<sup>1</sup>, Т. Мусаев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

**Актуальность:** К настоящему времени накопленный богатый опыт выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) у пациентов высокого риска позволил существенно снизить частоту периоперационных осложнений. Важны исследования, оценивающие факторы риска и шкалы для оценки вероятности осложнений у пациентов старше 70 лет.

**Целью** исследования было определение критериев безопасности выполнения РПЭ у пациентов старше 70 лет с раком предстательной железы высокого риска.

**Методы:** в исследование были включены 163 пациента, перенесших открытую РПЭ по поводу рака предстательной железы высокого риска с сентября 2018 г. по июль 2021 г. Риск послеоперационных осложнений рассчитывали с помощью индекса коморбидности Чарльсона (CCI). Осложнения послеоперационного периода (90 дней от даты оперативного вмешательства) оценивали по классификации Clavien-Dindo. Выявлена корреляция между показателями CCI и послеоперационными осложнениями.

**Результаты:** Все пациенты были разделены на 2 группы по коэффициенту CCI, равному 2,5. Статистический анализ напрямую коррелировал это значение с осложнениями I-II степени ( $\chi^2=13,610$ ;  $p<0,001$ ). Наиболее значимая корреляция, выявленная при многофакторном логистическом регрессионном анализе предоперационных показателей, установлена между сахарным диабетом и частотой послеоперационных инфекционных осложнений (OR – 2,84; 95% ДИ: 2,59-3,12;  $p<0,001$ ).

**Заключение:** Подчеркнута целесообразность использования CCI для выявления группы пациентов с высокой вероятностью осложнений. Комплексная оценка периоперационного риска, хронологический возраст как изолированный фактор не является противопоказанием к хирургическому лечению рака предстательной железы у мужчин старше 70 лет.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, радикальная простатэктомия (РПЭ), коморбидность, индекс коморбидности Чарльсона (CCI), катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей, периоперационные осложнения, классификация Clavien-Dindo.

**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, interpretation of the study – Vezirova Z., Guliyev F., Musayev T.; execution of the study, manuscript preparation – Vezirova Z., Guliyev F.

**Authors' data:**

**Vezirova Z.** – MD, PhD, Intensive Care Unit, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan; tel: +994(50)3123928, e-mail: vezirova@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7842-3546;

**Guliyev F. (corresponding author)** – MD, PhD, DMS, Department of Oncology, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan; tel: +994(50)4884817, e-mail: drfuadguliyev@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-8271-4933;

**Musayev T.** – MD, PhD, Department of Oncology, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan; tel: +994(55)6755575, E-mail: tey-musayev@yandex.ru, ORCID ID: 0000-0003-4394-4151.

**Address for correspondence:** Guliyev F., National Center of Oncology, H.Zardabi 79B, Baku, Azerbaijan.

# ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА LUNG CANCER CT ПРИ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЕГКОГО

А. МУХАМЕДЖАН<sup>1</sup>, А.С. ПАНИНА<sup>1,2</sup>, Ж.С. АБДРАСИЛОВА<sup>1</sup>,  
А.А. КАЗЫКЕНОВА<sup>2</sup>, Д.Р. КАЙДАРОВА<sup>1</sup>, Ж.М. АМАНКУЛОВ<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:** В последние годы отмечается рост применения технологии искусственного интеллекта (ИИ) при выполнении низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) легких, что, в свою очередь, привлекает значительное внимание. НДКТ широко используется для раннего выявления и мониторинга заболеваний легких, а точный анализ исследований имеет важное значение для эффективной диагностики и лечения.

**Цель исследования** – оценить диагностическую эффективность ИИ-системы в клиническом применении, сравнивая чувствительность к обнаружению легочных узлов и дифференциацию доброкачественных и злокачественных процессов с помощью ИИ и врачей-радиологов, с предоставлением теоретической основы для клинического использования.

**Методы:** Исследование основано на ретроспективном анализе НДКТ исследований, выполненных в рамках пилотного проекта по скринингу рака легкого. Использованы стандартизированные протоколы низкодозного сканирования на томографах с высоким разрешением, а интерпретация результатов проводилась опытными радиологами и экспертом с многолетним стажем. Для анализа данных и сегментации узлов применялись современные фреймворки глубокого обучения (TensorFlow, PyTorch).

**Результаты:** Результаты исследования показали, что модель глубокого обучения Lung Cancer CT, созданная для определения легочных узлов, обладает чувствительностью 63,4% (95% ДИ: 54,0-72,8%) и специфичностью 81,6% (95% ДИ: 79,8-83,4%).

**Заключение:** ИИ может улучшить процесс интерпретации НДКТ, однако, несмотря на полученные значения диагностической ценности, все еще требует дополнительной доработки для полного применения в практике.

**Ключевые слова:** искусственный интеллект (ИИ), низкодозная компьютерная томография (НДКТ), рак легкого.

**Введение:** Рак легкого является вторым по распространенности видом злокачественных опухолей у мужчин и женщин (после рака простаты и молочной железы, соответственно) и основной причиной смертности от рака во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2020 году было зарегистрировано 2,2 миллиона новых случаев рака легких и 1,8 миллиона случаев смерти от этого бремени [1].

Как во всем мире, так и в Республике Казахстан, рак легких является актуальной проблемой здравоохранения так как занимает второе место по заболеваемости и основной причиной смертности от злокачественных новообразований. В 2021 году было зарегистрировано 3 615 новых случаев рака легкого и 2 086 случаев летального исхода в Казахстане [2].

Ранняя диагностика рака легких имеет решающее значение для успешного лечения и улучшения показателей общей выживаемости. Согласно литературным источникам, низкодозная компьютерная томография (НДКТ) является эффективным методом скрининга рака легких, позволяющим выявлять рак на ранних стадиях, что приводит к снижению смертности от данной патологии [3-6]. При проведении НДКТ скрининга необходима интерпретация большого количества изображений, процесс которой может занимать большое

количество времени и подвергаться вариабельности трактования в зависимости от опыта радиолога. Искусственный интеллект (ИИ) может повысить точность и эффективность скрининга рака легкого с применением НДКТ за счет автоматизации анализа изображений и предоставления радиологам поддержки в принятии решений [7], а также сократить время интерпретации НДКТ изображений.

За последние 10 лет были достигнуты значительные успехи в использовании технологии ИИ для ранней диагностики рака легких с применением НДКТ. Ряд исследований продемонстрировал, что алгоритмы ИИ имеют возможность точно определять и классифицировать легочные узлы на КТ-сканах, что значительно улучшает и имеет решающее значение для раннего выявления рака легкого. Помимо повышения выявляемости рака легкого на ранних стадиях, ИИ также может повысить эффективность скрининга НДКТ [7-9].

Несмотря на многообещающие результаты разработанных моделей ИИ при скрининге рака легкого, все еще имеются аспекты, требующие изучения. Разработанные алгоритмы ИИ должны быть улучшены на более разнообразных наборах данных для повышения обобщаемости в различных группах населения, например для жителей Центральной Азии для валидации на основе полученных результатов.

**Цель исследования** – оценить диагностическую эффективность ИИ-системы в клиническом применении, сравнивая чувствительность к обнаружению легочных узлов и дифференциацию доброкачественных и злокачественных процессов с помощью ИИ и врачей-радиологов, с предоставлением теоретической основы для клинического использования.

**Материалы и методы:**

**Материалы:** Ретроспективно были изучены данные НДКТ исследований, проведенных в рамках пилотного проекта по скринингу рака легких с 1 июня 2018 г. по 31 сентября 2023 года в городах Алматы, Усть-Каменогорск и в Алматинской области.

Сканирование проводили в Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии (КазНИИОР) и Восточно-Казахстанском областном многопрофильном центре онкологии и хирургии. При сканировании применяли компьютерные томографы с различным количеством детекторов (от 64 до 128) и

толщиной среза не более 1,25 мм. Все сканеры имели протокол сканирования с низкой дозой: напряжение 120 кВ, сила тока 10-40 мА. Эффективная доза для пациента не превышала 1 мЗв согласно приказу о профилактических осмотрах населения в Казахстане [10]. Сегментацию, аннотирование и интерпретацию НДКТ сканов выполняли 4 радиолога с опытом работы более 6 лет (рисунок 1). Для определения количества «истинных» узлов результаты НДКТ исследований были ретроспективно проанализированы приглашенным экспертом с 30-летним стажем чтения компьютерно-томографических исследований легких. Узелки в легких были классифицированы в соответствии с Системой отчетности и данных по визуализации легких (Lung-RADS 1.1).

Работа над моделью глубокого обучения проводилась сотрудниками, специализирующимися в области информационных технологий с применением специальных фреймворков и источников (библиотек) глубокого обучения (TensorFlow, PyTorch) (рисунок 1).

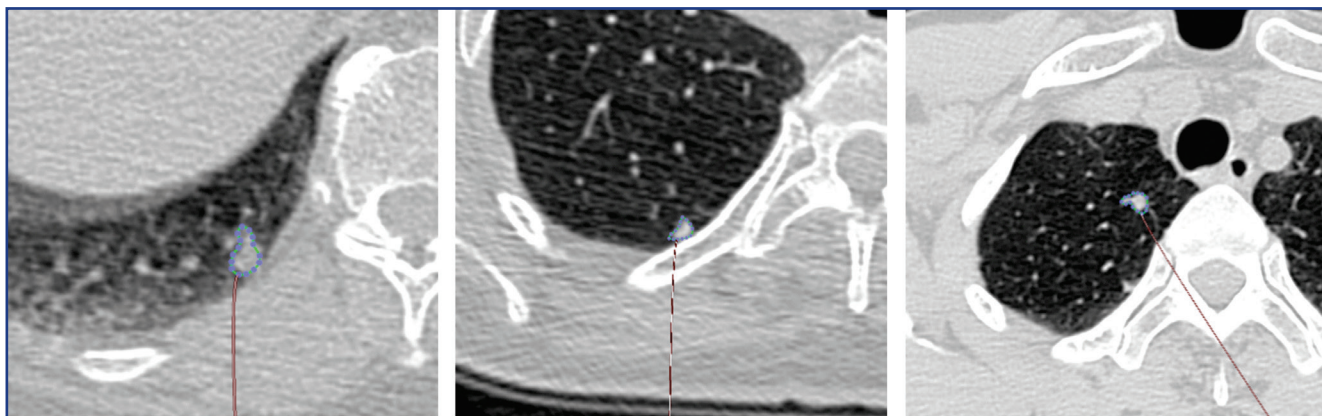


Рисунок 1 – Сегментация контуров легочных узелков на НДКТ-сканах пациента LDCT0266, выполненных в рамках пилотного проекта по скринингу рака легкого

**Методы:**

**Предварительная обработка данных:**

- Получение и анонимизация НДКТ.
- Извлечение областей интереса (ROI), содержащих легочные узлы, из НДКТ-сканов и создание фрагментов 2D- или 3D-изображений.
- Аннотации областей интереса, содержащих узелки в легких.

**Разработка модели:**

- Выбор и внедрение архитектур глубокого обучения для обнаружения легочных узелков.
- Создание моделей обучения на аннотированных КТ-сканах.
- Настройка гиперпараметров для оптимизации производительности модели.

**Оценка модели:**

- Оценка производительности модели ИИ на контрольном наборе КТ-сканов с использованием данных о диагностической ценности.

**Статистический анализ:**

Статистический анализ результатов проводился с использованием соответствующих тестов (t-тестов, хи-квадрат) и методов моделирования (логистической регрессии). Коэффициент Каппа Коэна (Cohen's Kappa) использовался для изучения степени согласия между радиологами и моделью ИИ.

Согласно международным требованиям, статистическая значимость полученных результатов была проверена значением *p* и доверительным интервалом. Результаты статистической обработки считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ , полученные с помощью метода Монте-Карло. Все полученные при исследовании данные прошли статистическую обработку. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения SPSS версии 21.0 и Microsoft Office Excel 2018.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (Алматы, Казахстан).

**Результаты:** В ходе исследования были проанализированы НДКТ сканы 1 500 участников программы скрининга рака легкого. Наша модель глубокого обучения для скрининга рака легкого продемонстрировала показатели чувствительности 63,4% (95% ДИ: 54,0–72,8%) и специфичности 81,6% (95% ДИ: 79,8–83,4%) при обнаружении узелков в легких при НДКТ. Модель Lung Cancer CT была обучена на наборе данных из аннотированных КТ-сканов и протестирована на контрольном датасете из 1 000 КТ сканов. Далее мы проанализировали эффективность модели глубокого обучения, сравнив ее с работой радиологов с разным уровнем опыта.



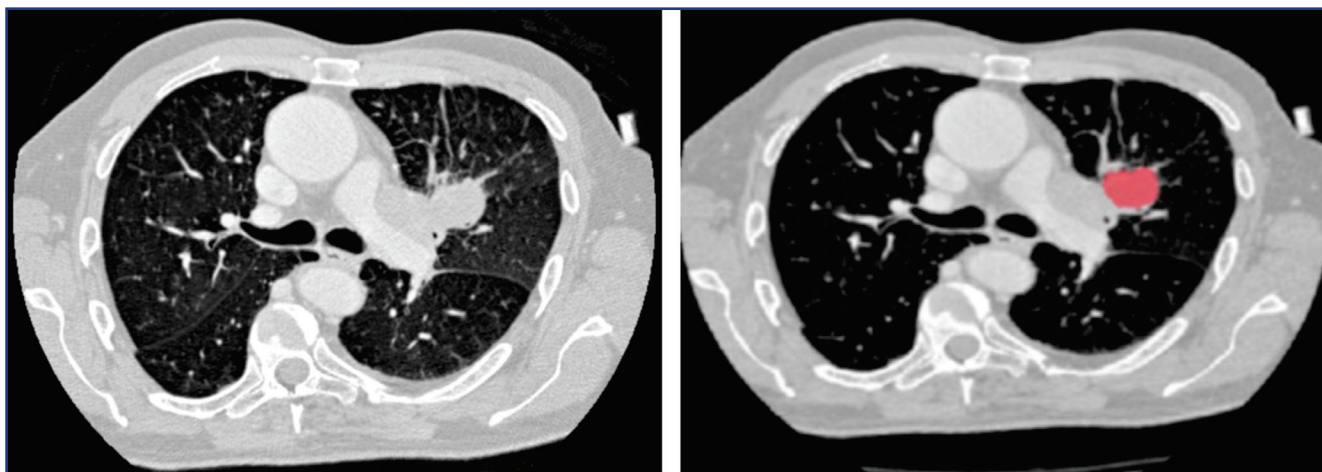


Рисунок 2 – НДКТ-изображение центрального новообразования S1/2 верхней доли левого легкого пациента LDCT0286, выполненных в рамках пилотного проекта по скринингу рака легкого

Данные рисунка 2 демонстрируют, что предложенная модель, обученная на выявление узелков в легких, успешно определила образование в легком, указывая ее местоположение с помощью меток. Это иллюстрирует потенциал ИИ в автоматическом обнаружении и диагностике легочных патологий.

Однако следует отметить, что при интерпретации результатов, основанных на системах ИИ,

всегда необходимо учитывать возможные ограничения и потенциальные ошибки. В данном случае, несмотря на успешное обнаружение массы, могут возникать ситуации, когда ИИ ошибочно идентифицирует плевральные спайки на верхушках легких (рисунок 3) как узелки легких или имеет ограниченные возможности для обнаружения субплевральных узелков.

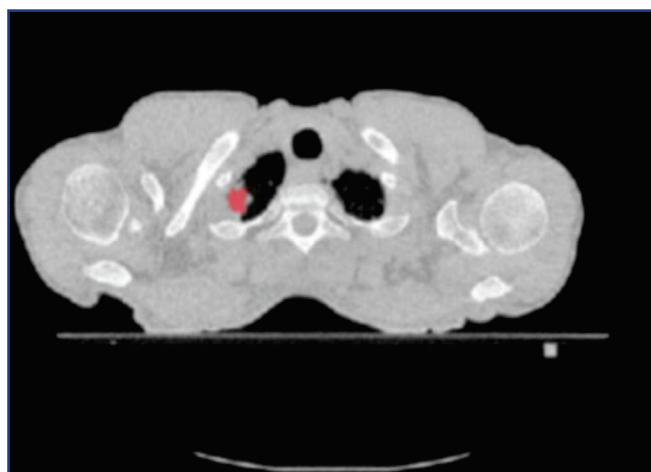


Рисунок 3 – Плевральные спайки на верхушках легких, которые ИИ ошибочно идентифицировал как узелки легких, снимки пациента LDCT1106, выполненных в рамках пилотного проекта по скринингу рака легкого

Было обнаружено, что эффективность модели ИИ аналогична эффективности радиологов с опытом работы менее 5 лет, с чувствительностью 67,1% и специфичностью 83,8%. Более опытные радиологи показали более высокую точность в выявлении легочных узелков, с чувствительностью 94,2% и специфичностью 98,8%, однако радиологам потребовалось три раза больше времени на интерпретацию НДКТ чем технологии ИИ.

Также было выявлено, что модель глубокого обучения улучшает работу радиологов за счет увеличения объема интерпретированных НДКТ исследований за одинаковый интервал времени на 38%.

Однако следует отметить, что модель ИИ показала более низкую чувствительность (40%) и специфич-

ность (82%) при обнаружении субплевральных узелков разных размеров. При анализе эффективности модели по размеру и местоположению легочных узелков было выявлено, что ИИ показал лучшие результаты при обнаружении паренхиматозно расположенных легочных узелков у пациентов с более крупными узлами в легких (диаметром > 10 мм) по сравнению с более мелкими узлами (диаметром < 10 мм) с чувствительностью 83,3% и 67,8%, соответственно.

**Обсуждение:** В нашем исследовании оценивалась эффективность применения модели глубокого обучения в скрининге рака легкого с помощью НДКТ. Модель достигла чувствительности 63,4% и специфичности 81,6% при обнаружении легочных узлов, что согласо-

ется с предыдущими исследованиями, в которых сообщалось о чувствительности от 63% до 96% и специфичности от 60% до 98% [11-14]. Также было обнаружено, что производительность модели ИИ аналогична эффективности радиологов с опытом работы менее 5 лет, что указывает на ее потенциал развития.

Это согласуется с предыдущими исследованиями, в которых сообщалось, что радиологи с большим опытом имеют более высокую чувствительность и специфичность по сравнению с менее опытными врачами [15-17]. Однако, выявленный нами факт, что радиологи обеих групп затратили больше времени на интерпретацию результатов, чем модель с использованием ИИ, говорит о том, что модель с ИИ может стать более эффективной и надежной альтернативой «ручной» интерпретации КТ, особенно для менее опытных радиологов.

Несмотря на многообещающие результаты использования ИИ в скрининге рака легких, наше исследование выявило несколько значительных ограничений, которые необходимо учитывать при клиническом применении ИИ:

*Низкая точность выявления субплеврально расположенных узелков:* результаты данного исследования показали, что ИИ демонстрирует значительно более низкую чувствительность (40%) и специфичность (82%) при обнаружении субплеврально расположенных узелков, в частности тех, которые имеют малый диаметр (<10 мм). Это ограничивает эффективность модели в обнаружении новообразований, расположенных в сложных для интерпретации зонах, что может приводить к пропуску потенциально злокачественных образований.

*Ошибка в классификации легочных структур:* в некоторых случаях ИИ ошибочно интерпретирует плевральные спайки, особенно в верхушках легких, сосуды и дегенеративные изменения элементов позвонков как легочные узелки. Это может привести к ложноположительным результатам, что, в свою очередь, повышает нагрузку на врачей.

*Ограниченная способность к интерпретации сложных случаев:* несмотря на то, что применение технологии на базе ИИ может значительно улучшить диагностику легочных узелков, его возможности в сложных клинических случаях, таких как мультифокальные или диффузные поражения легочной паренхимы, центральные новообразования легких, остаются ограниченными.

Результаты исследования показали необходимость дальнейшего совершенствования модели Lung Cancer CT для выявления субплевральных узелков, что может потребовать включения дополнительных характеристик элементов или большого количества данных.

Несмотря на ограничения в обнаружении субплеврально расположенных поражений, наше исследование предполагает, что модель ИИ может стать полезным инструментом для скрининга рака легких с помощью НДКТ. Следует отметить, что модель Lung Cancer CT смогла улучшить работу радиологов с опытом менее 5 лет и увеличить общий объем интерпретируемых НДКТ сканов для радиологов. Применение технологии ИИ, безусловно, имеют потенциал в повышении эффективности и точности скрининга рака лег-

ких с помощью НДКТ [16-18]. Однако необходимы дальнейшие исследования для проверки эффективности модели на более крупных и разнообразных наборах данных.

Хотя сегодня разрабатывается и испытывается большое количество ИИ моделей, по-прежнему остается потребность в поиске наиболее оптимальных моделей автоматического обнаружения и дифференциации легочных узелков на НДКТ сканах. Наши результаты показывают, что такая модель может стать полезным инструментом при скрининге рака легкого с помощью НДКТ, особенно для менее опытных радиологов, и может увеличить объем обрабатываемых КТ-данных. Однако необходимы дальнейшие усовершенствования для повышения ее чувствительности и специфичности, особенно при обнаружении более мелких и субплеврально расположенных поражений. Также необходимы дальнейшие исследования для проверки эффективности модели на более крупной выборке.

**Заключение:** В результате данного исследования было выявлено, что модель Lung Cancer CT может предоставить дополнительные доказательства потенциала моделей ИИ для применения в скрининге рака легкого. Однако, несмотря на существующие ограничения технологии в обнаружении субплевральных узелков и легочных узелков мелкого диаметра, модель может стать ценным инструментом для повышения общей эффективности скрининговых программ. Для полной реализации потенциала моделей ИИ в скрининге рака легких необходимы дальнейшие работы по усовершенствованию и валидации.

#### Список использованных источников:

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries* // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – Vol. 71 (3). – P. 209-249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
2. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Онгарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. *Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2022 год (статистические и аналитические материалы)* / под ред. Д.Р. Кайдаровой. – Алматы: КазНИИОИР, 2023. – 430 с. [Kaidarova D.R., Shatkovskaya O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylykaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.K., Sagi M.S. *Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2022 god (statisticheskie i analiticheskie materialy)* / pod red. D.R. Kaidarovoj. – *Almaty: KazNIIOiR, 2023. – 430 s. (in Russ.)*]. <https://doi.org/10.52532/1-09-2023-1-430>
3. Jonas D.E., Reuland D.S., Reddy S.M., Nagle M., Clark S.D., Weber R.P., Enyioha C., Malo T.L., Brenner A.T., Armstrong C., Coker-Schwimmer M., Middleton J.C., Voisin C., Harris R.P. *Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force* // *JAMA.* – 2021. – Vol. 325 (10). – P. 971-987. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.0377>
4. Gheysens G., De Wever W., Cockmartin L., Bosmans H., Coudyzer W., De Vuysere S., Lefere M. *Detection of pulmonary nodules with scoutless fixed-dose ultra-low-dose CT: a prospective study* // *Eur. Radiol.* – 2022. – Vol. 32 (7). – P. 4437-4445. <https://doi.org/10.1007/s00330-022-08584-y>
5. Tylski E., Goyal M. *Low Dose CT for Lung Cancer Screening: The Background, the Guidelines, and a Tailored Approach to Patient Care* // *Mo. Med.* – 2019. – Vol. 116 (5). – P. 414. <https://doi.org/10.52532/1-09-2023-1-430>
6. Miller A.R., Jackson D., Hui C., Deshpande S., Kuo E., Hamilton G.S., Lau K.K. *Lung nodules are reliably detectable on ultra-low-dose CT utilising model-based iterative reconstruction with radiation equivalent to plain radiography* // *Clin. Radiol.* – 2019. – Vol. 74 (5). – P. 409.e17-409.e22. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.02.001>

7. Revel M.P., Abdoul H., Chassagnon G., Canniff E., Durand-Zaleski I., Wislez M. Lung CAncer SCreening in French women using low-dose CT and Artificial Intelligence for DEtection: the CASCADE study protocol // *BMJ Open*. – 2022. – Vol. 12. – Art. no. e067263. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2022-067263>

8. Ye K., Chen M., Li J., Zhu Q., Lu Y., Yuan H. Ultra-low-dose CT reconstructed with ASiR-V using SmartmA for pulmonary nodule detection and Lung-RADS classifications compared with low-dose CT // *Clin. Radiol.* – 2021. – Vol. 76 (2). – P. 156.e1-156.e8. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.10.014>

9. Garau N., Paganelli C., Summers P., Choi W., Alam S., Lu W., Fanciullo C., Bellomi M., Baroni G., Rampinelli C. External validation of radiomics-based predictive models in low-dose CT screening for early lung cancer diagnosis // *Med Phys.* – 2020. – Vol. 47 (9). – P. 4125. <https://doi.org/10.1002/MP.14308>

10. Об утверждении гигиенических нормативов к обеспечению радиационной безопасности. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 августа 2022 года № ҚР ДСМ-71. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 3 августа 2022 года № 29012 [Ob utverzheniiu gigienicheskix normativov k obespecheniyu radiacionnoj bezopasnosti. Prikaz Ministra zdoravooxraneniya Respubliki Kazaxstan ot 2 avgusta 2022 goda № ҚР ДСМ-71. Zaregistririvan v Ministerstve yusticii Respubliki Kazaxstan 3 avgusta 2022 goda № 29012 (in Russ.)]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2200029012#z3>

11. Hsu Y.C., Tsai Y.H., Weng H.H., Hsu L.S., Tsai Y.H., Lin Y.C., Hung M.S., Fang Y.H., Chen C.W. Artificial neural networks improve LDCT lung cancer screening: a comparative validation study // *BMC Cancer*. – 2020. – Vol. 20. – Art. no. 1023. <https://doi.org/10.1186/S12885-020-07465-1>

12. Chamberlin J., Kocher M.R., Waltz J., Snoddy M., Stringer N.F.C., Stephenson J., Sahbaee P., Sharma P., Rapaka S., Schoepf U.J., Abadia

A.F., Sperl J., Hoelzer P., Mercer M., Somayaji N., Aquino G., Burt J.R. Automated detection of lung nodules and coronary artery calcium using artificial intelligence on low-dose CT scans for lung cancer screening: accuracy and prognostic value // *BMC Med.* – 2021. – Vol. 19. – Art. no. 55. <https://doi.org/10.1186/S12916-021-01928-3>

13. Sun T., Zhang R., Wang J., Li X., Guo X. Computer-Aided Diagnosis for Early-Stage Lung Cancer Based on Longitudinal and Balanced Data // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8 (5). – Art. no. e63559. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0063559>

14. Teramoto A., Tsujimoto M., Inoue T., Tsukamoto T., Imaizumi K., Toyama H., Saito K., Fujita H. Automated Classification of Pulmonary Nodules through a Retrospective Analysis of Conventional CT and Two-phase PET Images in Patients Undergoing Biopsy // *Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol.* – 2019. – Vol. 7 (1). – P. 29. <https://doi.org/10.22038/AOJNMB.2018.12014>

15. Grenier P.A., Brun A.L., Mellot F. The Potential Role of Artificial Intelligence in Lung Cancer Screening Using Low-Dose Computed Tomography // *Diagnostics*. – 2022. – Vol. 12 (10). – Art. no. 2435. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS12102435>

16. Yanagawa M. Artificial Intelligence Improves Radiologist Performance for Predicting Malignancy at Chest CT // *Radiology*. – 2022. – Vol. 304 (3). – P. 692–693. <https://doi.org/10.1148/RADIOLOGY.220571/ASSET/IMAGES/LARGE/RADIOLOGY.220571.FIG1.JPEG>

17. de Margerie-Mellon C., Chassagnon G. Artificial intelligence: A critical review of applications for lung nodule and lung cancer // *Diagn Interv Imaging*. – 2023. – Vol. 104 (1). – P. 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2022.11.007>

18. Ewals L.J.S., van der Wulp K., van den Borne B.E.E.M., Pliuyter J.R., Jacobs I., Mavroeidis D., van der Sommen F., Nederend J. The Effects of Artificial Intelligence Assistance on the Radiologists' Assessment of Lung Nodules on CT Scans: A Systematic Review // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12 (10). – Art. no. 3536. <https://doi.org/10.3390/jcm12103536>

## АНДАТПА

# ӨКПЕ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ЕРТЕ ДИАГНОСТИКАЛАУ ҮШІН АЗ ДОЗАЛЫ КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯДА LUNG CANCER CT ЖАСАНДЫ ИНТЕЛЛЕКТ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ҚОЛДАНУ

А. Мұхамеджан<sup>1</sup>, А.С. Панина<sup>1,2</sup>, Ж.С. Әбдрасилова<sup>1</sup>, Ә.А. Қазыкенова<sup>2</sup>, Д.Р. Кайдарова<sup>1</sup>, Ж.М. Аманкулов<sup>1</sup>

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

**Өзектілігі:** Соңғы жылдары өкпенің аз дозалы компьютерлік томографиясын (АДКТ) жасағанда жасанды интеллект (ЖИ) технологиясын қолдану айтарлықтай артқандықтан оған деген назар да артып келеді. АДКТ өкпе ауруларын ерте анықтау және бақылау үшін кеңінен қолданылады, ал тиімді диагностика мен емдеу үшін зерттеуді нақты талдау өте маңызды.

**Зерттеудің мақсаты** – өкпе түйіндерін анықтау сезімталдығын және қатерлі мен қатерсіз үдерістерді ажыратудағы жасанды интеллект (ЖИ) жүйесінің диагностикалық тиімділігін клиникалық тәжірибеде бағалау, оны радиолог дәрігерлердің нәтижесімен салыстыру, сондай-ақ клиникалық қолдануға теориялық негіз ұсыну.

**Әдістері:** Зерттеу өкпе қатерлі ісігін скринингтеу бойынша пилоттық жоба аясында орындалған АДКТ скандарын ретроспективті талдауға негізделген. Ажыратылымы жоғары томографтарда аз дозалы стандартталған сканерлеу хаттамалары қолданылып, нәтижелерді тәжірибелі радиологтар мен көпжылдық тәжірибесі бар сарапшы интерпретациялады. Деректерді талдау және түйіндерді сегментациялау үшін заманауи терең оқыту платформалары (TensorFlow, PyTorch) қолданылды.

**Нәтижелері:** Біз жүргізген зерттеу нәтижесі бойынша өкпедегі түйіндерді анықтауға арнап әзірленген Lung Cancer CT терең оқыту моделінің өкпе түйіндерін анықтауда сезімталдығы 63,4% (95% СИ: 54,0-72,8%) және арнайылығы 81,6% (95% СИ: 79,8-83,4%) екенін көрсетті.

**Қорытынды:** Аталмыш зерттеу жұмысы осыған дейінгі зерттеулерде көрсетілген ақпаратты растай отырып, ЖИ АДКТ талдауын жақсарту алатынын көрсетті. Алайда өкпе түйіндерін ерте анықтауға АДКТ сезімталдығы мен арнайылық көрсеткіштеріне қарамастан, ЖИ оларды анықтау үшін қосымша жетілдірулер мен дайындықты қажет етеді.

**Түйінді сөздер:** жасанды интеллект (ЖИ), аз дозалы компьютерлік томография (АДКТ), өкпе обыры.

## ABSTRACT

# APPLICATION OF LUNG CANCER CT ARTIFICIAL INTELLIGENCE TECHNOLOGY IN LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY FOR EARLY DETECTION OF LUNG CANCER

A. Mukhamejan<sup>1</sup>, A.S. Panina<sup>1,2</sup>, Zh.S. Abdrasilova<sup>1</sup>, A.A. Kazyskenova<sup>2</sup>, D.R. Kaidarova<sup>1</sup>, J.M. Amankulov<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:** In recent years, there has been an increase in the use of artificial intelligence (AI) technology in chest low-dose computed tomography (LDCT), which has attracted considerable attention. LDCT scans are widely used for early detection and monitoring of lung diseases, making the accurate analysis of these scans crucial for effective diagnosis and treatment.

*The study aimed to evaluate the diagnostic effectiveness of an AI system in clinical practice by comparing its sensitivity in detecting pulmonary nodules and differentiating between benign and malignant processes with radiologists. Additionally, it aimed to provide a theoretical basis for the clinical application of AI in LDCT.*

**Methods:** *The study is based on a retrospective analysis of LDCT scans performed in a pilot lung cancer screening project. High-resolution tomography followed standardized low-dose scanning protocols, and experienced radiologists and an expert with many years of practice interpreted the results. Modern deep learning frameworks (TensorFlow, PyTorch) were applied for data analysis and nodule segmentation.*

**Results:** *The study results demonstrated that the deep learning model detected pulmonary nodules with a sensitivity of 63.4% (95% CI: 54.0-72.8%) and a specificity of 81.6% (95% CI: 79.8-83.4%), consistent with previous studies findings.*

**Conclusion:** *Like previous published studies, this study demonstrates that AI can enhance the LDCT interpretation process. However, despite the obtained diagnostic value, it requires further refinement for full implementation in clinical practice.*

**Keywords:** *artificial intelligence (AI), low-dose computed tomography (LDCT), lung cancer.*

---

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

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

**Финансирование:** Исследование проведено в рамках проекта BR24992933 «Разработка и внедрение диагностических моделей, технологий лечения и реабилитации для больных с онкологическими заболеваниями».

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Мухамеджан А., Аманкулов Ж.М., Панина А.С., Кайдарова Д.Р.; научный дизайн – Казыкенова А.А.; исполнение заявленного научного исследования – Абдрасилова Ж.С., Мухамеджан А.; интерпретация заявленного научного исследования – Аманкулов Ж.М., Панина А.С., Кайдарова Д.Р.; создание научной статьи – Абдрасилова Ж.С., Панина А.С., Мухамеджан А., Казыкенова А.А.

**Сведения об авторах:**

**Мухамеджан А.** – врач-радиолог Отделения радиологии и ядерной медицины, АО «КазНИИОР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77073706537, e-mail: dr.mukhamejan@icloud.com, ORCID ID: 0000-0002-4717-3051;

**Панина А.С.** – врач-радиолог Отделения радиологии и ядерной медицины, АО «КазНИИОР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77015558922, e-mail: doctorpanina@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3667-1872;

**Абдрасилова Ж.С.** – научный сотрудник, врач-радиолог Отделения радиологии и ядерной медицины, АО «КазНИИОР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77073672699, e-mail: abdrasil.zhanar@gmail.com, ORCID ID: 0009-0000-7484-1396;

**Казыкенова А.А. (корреспондирующий автор)** – резидент НАО «КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77784880401, e-mail: kazykenovaaa@mail.ru, ORCID ID: 0009-0006-2869-865X;

**Кайдарова Д.Р.** – д.м.н., профессор, академик НАН РК, председатель правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7-701-711-65-93, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0969-5983;

**Аманкулов Ж.М.** – PhD, заведующий отделением Радиологии и ядерной медицины, АО «КазНИИОР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013514213, e-mail: zhandos.amankulov@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7389-3119.

**Адрес для корреспонденции:** Казыкенова А.А., ул. Каратау д. 20, мкрн. Шанырак-1, Алматы А01Е8К5, Республика Казахстан.

# ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ VATS БРОНХОПЛАСТИЧЕСКОЙ ЛОБЭКТОМИИ

А.М. ЕЛЕУСИЗОВ<sup>1</sup>, Б.О. ИМАНБЕКОВ<sup>1</sup>, Р.Е. КАДЫРБАЕВА<sup>1</sup>, Б.Б. АЛИЕВА<sup>1</sup>, М.М. НУРБАЕВ<sup>1</sup>

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

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Хирургическое лечение рака лёгкого является основным радикальным методом противоопухолевой терапии, как в самостоятельном варианте, так и в комплексном и комбинированном лечении. Радикальным хирургическим лечением определяется анатомическая резекция легкого с лимфодиссекцией. Современная онкохирургия всё более стремится к выполнению орган- и функционально сохраняющих операций, при этом с сопоставимым онкологическим радикализмом. Видеоассистированная торакоскопическая хирургия (VATS) – альтернатива открытым традиционным методам, но сложнее технически и материально затратнее. Однако имея такие преимущества как: уменьшение послеоперационной боли, сокращение времени плеврального дренирования, лучшее сохранение легочной функции, меньшее пребывание в стационаре, а также более ускоренное возвращение больного к обычной его деятельности, всё более убеждают хирургическое сообщество к применению миниинвазивных методик. Нами приводится первое наблюдение операции VATS лобэктомии с бронхопластикой.

**Цель исследования** – продемонстрировать возможность проведения миниинвазивной бронхопластической лобэктомии как альтернативу пневмонэктомии и традиционной торакотомной лобэктомии с бронхопластикой.

**Методы:** В данной работе описан случай видеоторакоскопического хирургического лечения пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и техническими особенностями проведения операции.

**Результаты:** В статье приведены ближайшие результаты VATS бронхопластической лобэктомии, показана эффективность данного метода хирургического вмешательства.

**Заключение:** на настоящий момент нами впервые в Казахстане самостоятельно проведена торакоскопическая бронхопластическая лобэктомия. Имея собственный опыт и зная опыт зарубежных коллег, можем считать такой вид вмешательства достаточно безопасным и эффективным для больных с центральными опухолями лёгких.

**Ключевые слова:** VATS, бронхопластика, НМРЛ, sleeve резекция, лобэктомия.

**Введение:** Совершенствование органосохраняющих операций в настоящее время является одним из приоритетных направлений современной онкохирургии. Функциональность и онкологическая адекватность данных видов операций – основная составляющая онкологического лечения. При центральных опухолях легкого, реконструктивно-пластическая операция является единственным спасительным альтернативным методом пневмонэктомии. В 1947 году была проведена первая бронхопластика для удаления доброкачественной опухоли [1, 2]. Затем, в 1959 году, была проведена первая бронхопластическая операция по удалению бронхиальной карциномы [1, 3]. В 2002 г. L. Santambrogio и соавт. осуществили первую в мире торакоскопическую бронхопластическую лобэктомию [4, 5].

По мере развития и внедрения малоинвазивных методик во всем мире, всё более начали появляться публикации о проведении торакоскопических бронхопластических операциях [6,7]. Опыт проведения подобных операций, современный инструментарий и оборудование, развитие анестезиологического пособия, являются основными причинами расширения показаний к самым сложным процедурам с использованием VATS [8, 1]. Возможности использования бронхо- и ангиопластических лобэктомий как альтернативы пневмонэктомии, даёт допустимость выполнения этих операций с приемлемыми непосредственными и отдаленными результатами, не уступающими таковым после пневмонэктомии [9].

**Цель исследования** – продемонстрировать возможность проведения миниинвазивной бронхопластической лобэктомии как альтернативу пневмонэктомии и традиционной торакотомной лобэктомии с бронхопластикой.

**Методы:** В данной работе описан случай видеоторакоскопического хирургического лечения пациента с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и техническими особенностями проведения операции.

**Информация о пациенте:** Пациент С., 68 лет. 30.07.2024 г. обратился в Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии (КазНИОИР) с жалобами на одышку при небольшой физической нагрузке, общую слабость, периодическую боль в области сердца. Из анамнеза: Ухудшение общего состояния заметил с июня 2024 г., в связи с чем обратился к пульмонологу, назначена компьютерная томография. Состоит на учете у пульмонолога с диагнозом ХОБЛ, категория В, средней степени тяжести. Получает регулярное лечение. Также консультирован кардиологом, выставлен диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения. ФК 2. Артериальная гипертензия 1 стадии, риск 4.

**Клинические данные:** Общее состояние пациента относительно удовлетворительное. Шкала ECOG – 0-1 балл. Шкала Карновского 90-80 баллов. Индекс CCI – 5 баллов.

**Диагностика:** До обращения в КазНИОИР, обследован в онкодиспансере по месту жительства.

**Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 03.07.2024 г. Заключение:** Образование верх-

ней доли правого легкого с вовлечением верхнедолевого бронха и развитием лимфогенного канцероматоза справа? Эмфизема легких.

Консультирован онкологом районного онкодиспансера 10.07.2024 г., рекомендовано дообследование.

*Фибробронхоскопия от 17.07.2024 г.:* С-г верхнедолевого бронха справа.

*Биопсия. Заключение гистологии от 29.07.2024 г.:* Немелкоклеточная карцинома легкого, G2. КТ органов грудной клетки с контрастированием от 17.07.2024 г. Образование верхней доли правого легкого с вовлечением верхнедолевого бронха и развитием лимфогенного канцероматоза справа? Эмфизема легких. КТ органов брюшной полости с контрастированием от 17.07.2024 г.: Единичная киста печени. Конкремент правой почки.

*КТ головного мозга с контрастированием от 17.07.2024 г.:* Микроангиопатия. Образований не выявлено. УЗИ периферических лимфатических узлов от 17.07.2024 г.: Единичный лимфоузел надключичной области справа (реактивные изменения?). Возрастные изменения в подмышечных лимфоузлах. ЭФГДС от 17.07.2024 г.: гастродуоденит, ремиссия. Спирография от 26.07.2024 г.: Средне-тяжелая степень обструкции.

В условиях КазНИИОиР проведена междисциплинарная группа, назначены курсы неoadъювантной полихимиотерапии по схеме цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> + доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup>. После проведения 2 курсов неoadъювантной полихимиотерапии, пациенту проведены контрольные обследования в динамике.

*КТ органов грудной клетки с контрастированием от 16.09.2024. Заключение:* КТ-картина состояния после ПХТ по поводу центрального Сг верхней доли правого легкого. Эмфизема легких (рисунок 1). По данным видеобронхоскопии от 01.10.2024 г.: При осмотре сегментарные бронхи верхней доли правого легкого В1,2 обтурированы экзофитным образованием, неправильной формы, поверхность не ровная, визуально выглядит рыхлым. Инфильтративный компонент образования по боковой стенке распространяется на верхнедолевой бронх с широким переходом на его устье. Междолевой шпора без особенностей. Среднедолевой и нижнедолевой бронхи интактны. Содержимое бронхов слизистого характера в небольшом количестве (рисунок 2). Комплексное обследование с оценкой распространенности опухоли и функциональной операбельности противопоказаний не выявило. Физический статус по ASA II. Анестезиологический риск по Рябову IIБ.

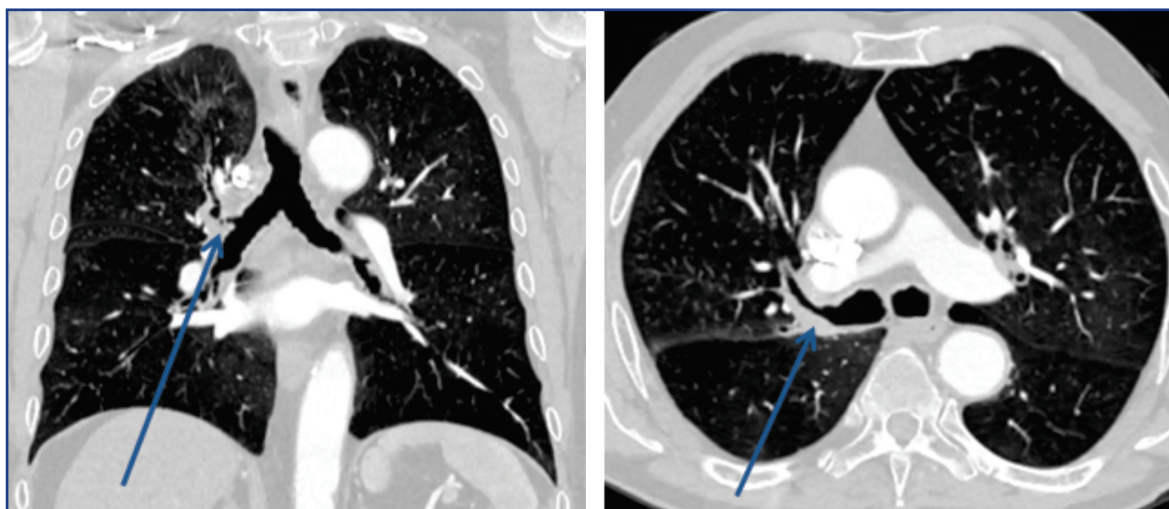


Рисунок 1 – Компьютерная томограмма пациента С., 68 лет. Образование корня верхней доли правого легкого с инфильтративным сужением просвета. Признаки эмфиземы легких

**Лечение:** Пациент в плановом порядке госпитализирован на хирургическое лечение. 03.10.2024 г. пациенту выполнена операция в объеме: VATS справа, верхняя лобэктомия легкого с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронхов, межбронхиальный анастомоз, лимфодиссекция. Оперативное вмешательство проводилось под комбинированным наркозом с отдельной интубацией бронхов и односторонней вентилиацией. В 5 межреберье произведен минидоступ 4-5 см, в 7 межреберье по задней аксиллярной линии установлен 10мм торакопорт для видеокамеры. После ревизии и определения отсутствия признаков метастазов, проведена мобилизация бронхиальных и сосудистых структур с параллельным проведением систематической лимфодиссекции, а также разделены междолевые щели. После прошивания и пересечения всех сосудистых структур корня верх-

ней доли правого легкого, мобилизованные промежуточный и правый главный бронхи циркулярно пересечены, выполнена верхняя лобэктомия. (Рисунок 3). Макропрепарат указан на фото. (Рисунок 4). Затем край резекции бронхов отправлен на экспресс-гистологию. После подтверждения R0 резекции, проведен анастомоз между правым главным и промежуточным бронхами непрерывным обвивным швом монофиламентной нитью 4/0. (Рисунок 5-а, 5-б). После завершения межбронхиального анастомоза проведена водная проба на состоятельность, а также бронхоскопический контроль (Рисунок 5-в). Дренажное дренирование проведено через торакопорт в 7 межреберье по задней аксиллярной линии до купола плевральной полости одним дренажом. Время операции составило 390 мин, интраоперационная кровопотеря составила примерно 30-40 мл.

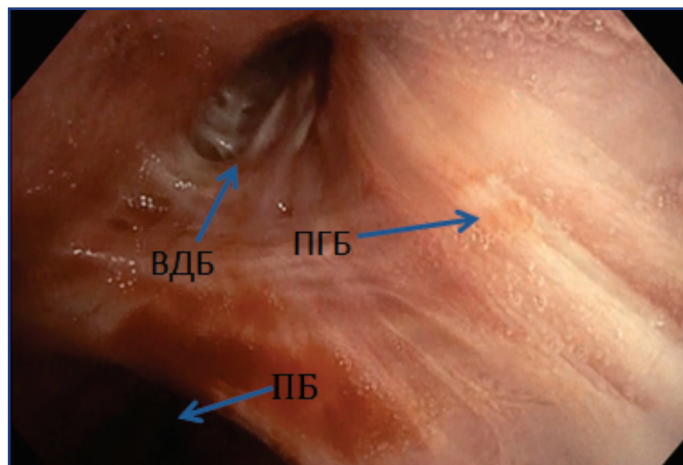


Рисунок 2 – Дооперационная видеобронхоскопия пациента С., 68 лет. Стрелками указаны: ВДБ (верхнедолевой бронх), ПБ (промежуточный бронх), ПГБ (правый главный бронх)

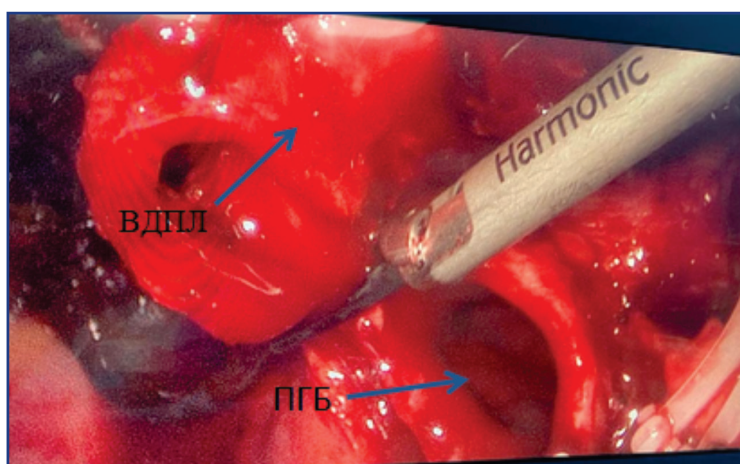


Рисунок 3 – Этап циркулярного пересечения бронхов. Стрелками указаны: ПГБ (правый главный бронх, ВДПЛ (верхняя доля правого легкого)

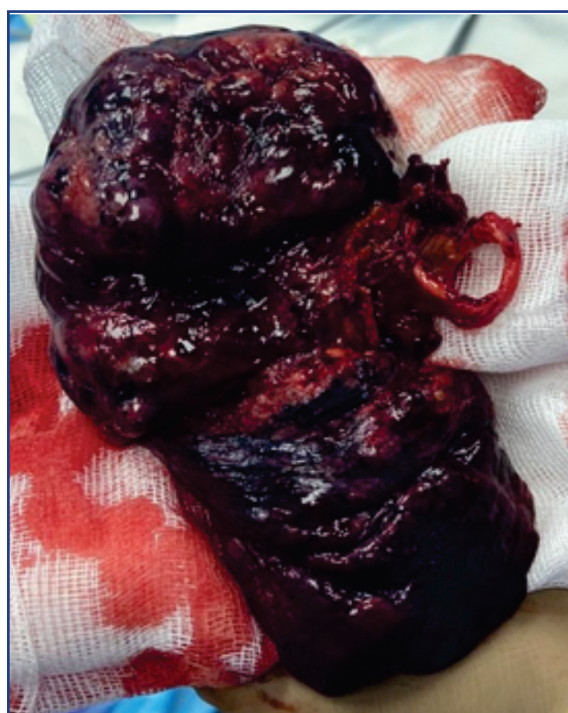


Рисунок 4 – Макропрепарат верхней доли правого легкого

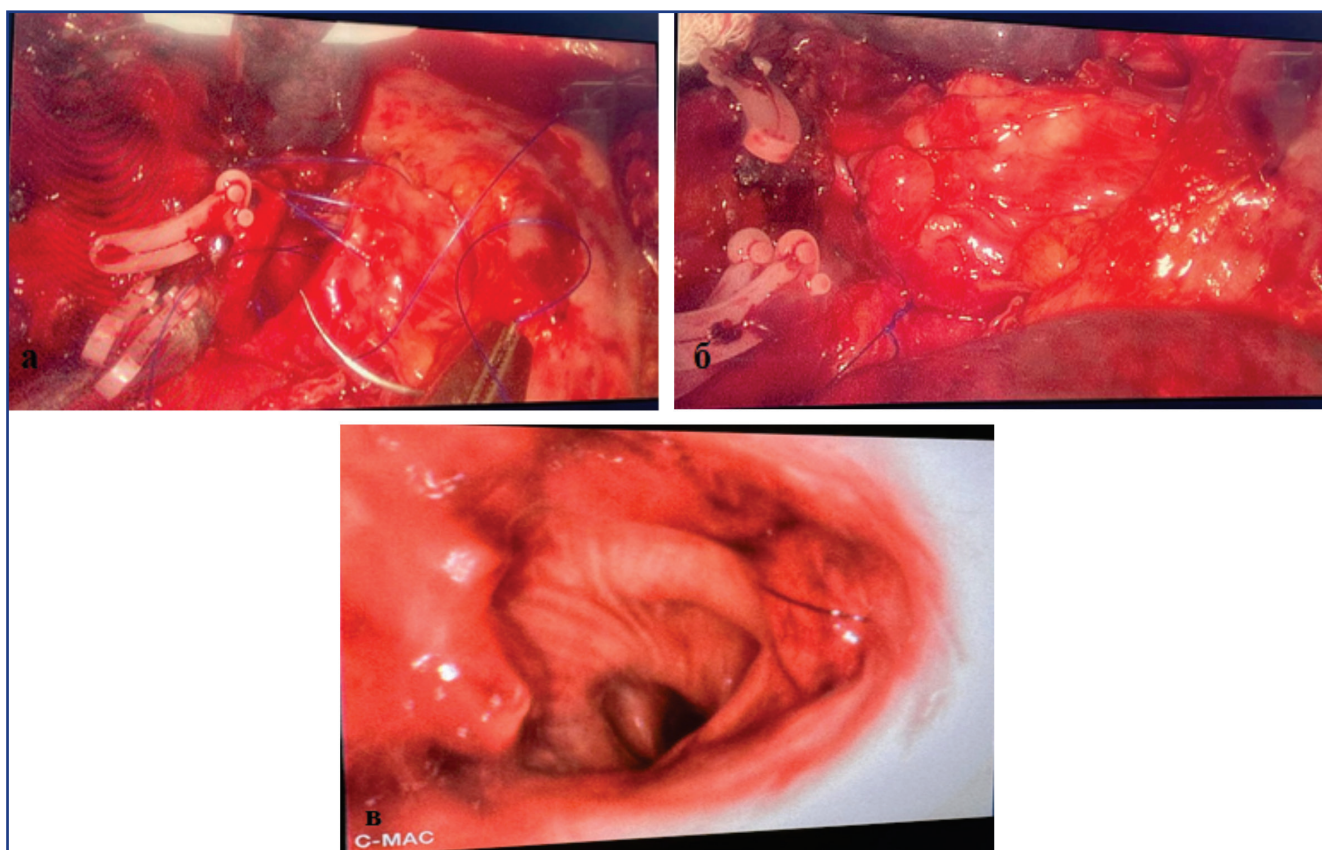


Рисунок 5 – Этапы наложения циркулярного межbronхиального анастомоза  
 а – наложение анастомоза между промежуточным и правым главным бронхами непрерывным обвивным швом монофиламентной нитью 4/0; б – завершённый анастомоз; в – бронхоскопическая картина после операции

**Результаты:** Послеоперационный период протекал без осложнений, дренирование составило 6 суток ввиду экссудации. На 7 сутки после операции проведен бронхоскопический контроль (Рисунок 6). Пациент выписан на 10 сутки после операции. При плановом ги-

стологическом заключении: Базалоидный вариант плоскоклеточной карциномы верхней доли легкого, 2,5 см в наибольшем измерении, с инвазией в прилежащий перибронхиальный лимфоузел. Край резекции бронха вне опухоли. В 21 удаленном лимфоузле без метастазов.

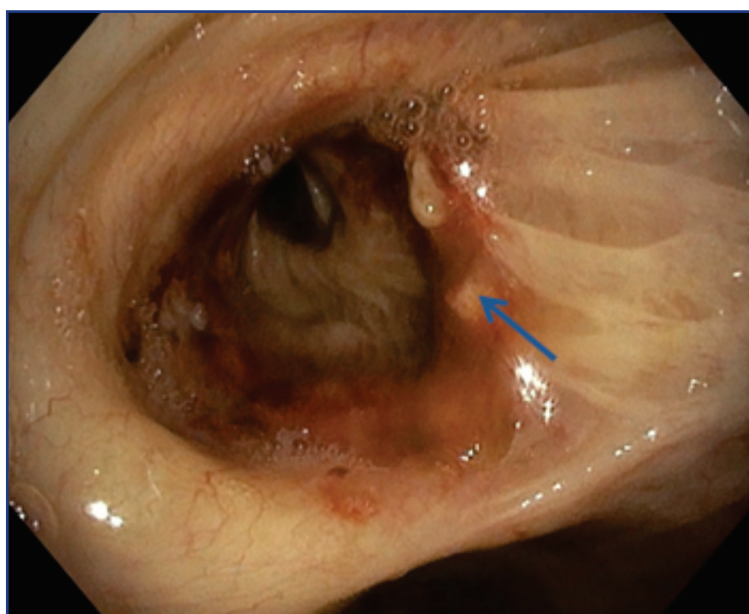


Рисунок 6 – Бронхоскопическая картина на 7 сутки после операции. Стрелкой указана зона анастомоза.

Временная шкала описанного выше клинического случая приведена в таблице 1.



Таблица 1 – Временная шкала клинического случая операции VATS бронхопластической лобэктомии легкого.

Этапы обследований, лечения	Временной отрезок
Лабораторные и инструментальные обследования на первичном уровне	Июль 2024 г.
Междисциплинарная группа КазНИИОиР	12.08.2024 г.
1 курс неoadьювантной полихимиотерапии	13.08.2024 г.
2 курс неoadьювантной полихимиотерапии	03.09.2024 г.
Оперативное лечение	03.10.2024 г.
Выписка пациента	13.10.2024 г.

**Обсуждение:** Выполнение миниинвазивных бронхопластических операций с технической точки зрения являются, безусловно, сложными видами оперативных вмешательств. Пациенты, планируемые на данный объем операции, требуют тщательного отбора. Помимо технических особенностей операции, также требуется вся необходимая оснащенность лечебного учреждения и готовность медицинского персонала к особенностям оперативного вмешательства. Особенно известно, что больные, имеющие сопутствующую патологию такую как ХОБЛ, сахарный диабет, заболевания требующими лечения стероидными препаратами и др., имеют более высокий риск несостоятельности бронхиального анастомоза [10]. Однако, несмотря на наличие ХОБЛ у наблюдаемого пациента С., это не вызвало проблем с анастомозом.

**Заключение:** Бронхопластические операции показали высокую эффективность и безопасность при лечении пациентов с центральными опухолями лёгких, позволяя сохранить значительный объём лёгочной ткани и обеспечивая положительные функциональные и онкологические результаты. Успешные исходы данных вмешательств подтверждают их важное место в арсенале современных хирургических методов лечения рака лёгких. Накопленный опыт и внедрение передовых технологий позволяют минимизировать риски осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

**Список использованных источников:**

1. Atlas of Uniportal Video Assisted Thoracic Surgery / eds. D. Gonzalez-Rivas, C. Sze Hang Ng, G. Rocco, T.A. D'Amico. – Springer, 2019. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-13-2604-2>

2. Price-Thomas C. Conservative resection of the bronchial tree // J. R. Coll. Surg. Edinb. – 1956. – Vol. 1. – P. 169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13307666/>

3. Jones P.H. Lobectomy and bronchial anastomosis in the surgery of bronchial carcinoma // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 1959. – Vol. 25. – P. 20-38. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2413903/>

4. Santambrogio L., Cioffi U., De Simone M., Rosso L., Ferrero S. Video-assisted sleeve lobectomy for mucoepidermoid carcinoma of the left lower lobar bronchus: a case report // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 635-636. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)35474-5/](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)35474-5/)

5. Пищик В.Г., Зинченко Е.И., Коваленко А.И., Оборнев А.Д. Первый опыт выполнения торакоскопических лобэктомий с бронхопластикой // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2015. – № 174(1). – С. 59-64 [Pishhik V.G., Zinchenko E.I., Kovalenko A.I., Obornev A.D. Pervyj opyt vypolneniya torakoskopicheskix lobe'ktomij s bronhoplastikoj // Vestnik xirurgii imeni I.I. Grekova. – 2015. – № 174(1). – S. 59-64 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2015-174-1-59-64>

6. Mahtabifard A., Fuller C. B., McKenna R. J. et al. Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 85. – P. 729-732. [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(07\)02457-5/fulltext](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(07)02457-5/fulltext)

7. Gonzalez-Rivas D., Fernandez R., Feira E., LuzDivina R. Uniportal video-assisted thoracoscopic bronchial sleeve lobectomy: first report // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2013. – Vol. 145 (6). – P. 1676-1677. [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(13\)00248-1/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(13)00248-1/fulltext)

8. Ng C.S.H. Thoracoscopic sleeve resection-the better approach? // J. Thorac. Dis. – 2014. – Vol. 6. – P. 1164-1166. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4178090/>

9. Решетов А.В., Елькин А.В., Николаев Г.В., Степанов С.С. Бронхо- и ангиопластическая лобэктомия как альтернатива пневмонэктомии в лечении немелкоклеточного рака легкого // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2018. – №177(3). – С. 19-24 [Reshetov A.V., El'kin A.V., Nikolaev G.V., Stepanov S.S. Bronho- i angioplasticheskaya lobe'ktomiya kak al'ternativa pnevmone'ktomii v lechenii nemelkokletochnogo рака legkogo // Vestnik xirurgii imeni I.I. Grekova. – 2018. – №177(3). – S. 19-24 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-3-19-24>

10. Salik I., Vashisht R., Sharma S., Abramowicz A.E. Bronchopleural fistula. – StatPearls Publishing LLC, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534765/>

АНДАТПА

VATS БРОНХОПЛАСТИКАЛЫҚ ЛОБЭКТОМИЯНЫ ЖҮРГІЗУДІҢ АЛҒАШҚЫ ТӘЖІРИБЕСІ

А.М. Елеусізов<sup>1</sup>, Б.О. Иманбеков<sup>1</sup>, Р.Е. Қадырбаева<sup>1</sup>, Б.Б. Алиева<sup>1</sup>, М.М. Нұрбаев<sup>1</sup>

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

**Өзектілігі:** өкпенің қатерлі ісігін хирургиялық емдеу тәуелсіз нұсқада да, кешенді және аралас емдеуде де ісікке қарсы терапияның негізгі радикалды әдісі болып табылады. Радикалды хирургиялық емдеу дегеніміз лимфодиссекциямен қоса өкпенің анатомиялық резекциясы болып табылады. Қазіргі заманғы онкохирургия онкологиялық радикализмді қадағалаумен азаны - және функционалдылықты сақтайтын операцияларды орындауға ұмтылуда. Видеоассистирленген торакоскопиялық хирургия (VATS) ашық дәстүрлі әдістерге балама болып табылады, бірақ техникалық жағынан қиынырақ және материалдық жағынан шығындылау. Дегенмен, келесі артықшылықтарға ие: операциядан кейінгі ауырсынуды азайту, плевраны дренаждау уақытын қысқарту, өкпе функциясын жақсырақ сақтау, стационарда аз болу, сондай-ақ науқастың өдеттегі өмір әрекеттеріне тезірек оралуы, хирургиялық қауымдас-тықты миниинвазивті әдістерді қолдануға көбірек сендіруде. Біз VATS тәсілімен бронхопластикалық лобэктомия операциясының алғашқы бақылауын береміз.

**Зерттеудің мақсаты** – пневмонэктомияға және бронхопластикамен дәстүрлі торакотомиялық лобэктомияға балама ретінде миниинвазивті бронхопластикалық лобэктомия жасау мүмкіндігін көрсету.

**Әдістері:** бұл жұмыста өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі (ӨҰЖЕКІ) бар науқасты бейнеторакоскопиялық хирургиялық емдеу жағдайы және операцияның техникалық ерекшеліктері сипатталған.

**Нәтижелері:** мақалада VATS бронхопластикалық лобэктомиясының ең жақын нәтижелері келтірілген, хирургиялық араласу-дың осы әдісінің тиімділігі көрсетілген.

**Қорытынды:** қазіргі уақытта біз Қазақстанда алғаш рет торакаскопиялық бронхопластикалық лобэктомия операциясын жасадық. Өз тәжірибемізді және шетелдік әріптестеріміздің тәжірибесін біле отырып, біз мұндай араласуды орталық өкпе ісіктері бар науқастар үшін жеткілікті қауіпсіз және тиімді әдіс деп санай аламыз.

**Түйінді сөздер:** VATS, бронхопластика, ӨҮЖЕКІ, sleeve резекциясы, лобэктомия.

---

**ABSTRACT****FIRST EXPERIENCE WITH VATS BRONCHOPLASTIC LOBECTOMY**

A.M. Yeleussizov<sup>1</sup>, B.O. Imanbekov<sup>1</sup>, R.E. Kadyrbayeva<sup>1</sup>, B.B. Alieva<sup>1</sup>, M.M. Nurbaev<sup>1</sup>

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

**Relevance:** Surgical treatment for lung cancer is the primary radical approach in antitumor therapy, utilized as a standalone method and as part of a combined strategy. Radical surgical intervention typically involves anatomical lung resection accompanied by lymph node dissection. Modern oncological surgery increasingly emphasizes organ- and function-preserving procedures that maintain oncological efficacy. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) presents an alternative to traditional open methods, although it is technically more challenging and generally more expensive. Nonetheless, its advantages – such as reduced postoperative pain, shorter duration of pleural drainage, better preservation of lung function, decreased length of hospital stay, and quicker return to normal activities—continue to motivate the surgical community to adopt minimally invasive techniques. This report highlights the first observation of a VATS lobectomy with bronchoplasty.

**The study aimed to demonstrate the feasibility of minimally invasive bronchoplastic lobectomy as an alternative to pneumonectomy and traditional thoracotomy lobectomy with bronchoplasty.**

**Methods:** This paper details a case of video-assisted thoracoscopic surgery performed on a patient with non-small cell lung cancer (NSCLC), along with the technical specifics of the surgical procedure.

**Results:** The article presents short-term outcomes of the VATS bronchoplastic lobectomy, showcasing the effectiveness of this surgical approach.

**Conclusion:** For the first time in Kazakhstan, we successfully performed a thoracoscopic bronchoplastic lobectomy. Based on our experience and insights from international colleagues, we believe this intervention is safe and effective for patients with centrally located lung tumors.

**Keywords:** VATS, bronchoplasty, NSCLC, sleeve resection, lobectomy.

---

**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 в концепцию – Елеусизов А.М., Иманбеков Б.О.; научный дизайн – Елеусизов А.М., Кадырбаева Р.Е.; исполнение заявленного научного исследования – Елеусизов А.М., Алиева Б.Б.; интерпретация заявленного научного исследования – Елеусизов А.М., Нурбаев М.М.; создание научной статьи – Елеусизов А.М., Иманбеков Б.О.

**Сведения об авторах:**

**Елеусизов А.М. (корреспондирующий автор)** – руководитель Центра торакальной онкологии, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. +77011200090, e-mail: askar-eleusizov@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2646-2292;

**Иманбеков Б.О.** – врач онколог-хирург Центра торакальной онкологии, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. +77078251516, e-mail: bauka87\_23@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9585-2166;

**Кадырбаева Р.Е.** – врач-химиотерапевт Центра торакальной онкологии, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. +77074023344, e-mail: rabiga-92@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-8254-8675;

**Алиева Б.Б.** – врач анестезиолог-реаниматолог, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. +77082027799, e-mail: balgerim-8289@mail.ru, ORCID ID: 0009-0000-4945-1345;

**Нурбаев М.М.** – врач-эндоскопист, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», г. Алматы, Республика Казахстан, тел. +77079410574, e-mail: shymkentkz5272@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-7155-0577.

**Адрес для корреспонденции:** Елеусизов А.М., АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», пр. Абая 91, Алматы 050000, Республика Казахстан.

# КРИОТЕРАПИЯ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Д.А. ТУЛЕУОВА<sup>1</sup>

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

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Базальноклеточный рак кожи является наиболее часто встречающимся типом рака кожи, составляя около 80% всех случаев. Лечение базальноклеточного рака кожи на ранних стадиях (I и II), учитывая его доброкачественное течение, является важным моментом. На этих стадиях обычно достигается высокий процент излечиваемости, и одной из ключевых целей лечения является минимизация воздействия с хорошим косметическим результатом.

**Цель исследования** – предоставление обзора и анализа криотерапии в качестве метода лечения базальноклеточного рака кожи (БКРК), включая оценку ее эффективности и безопасности.

**Методы:** Для исследования были включены пациенты с I и II стадиями БКРК, возраст от 18 лет и старше, обоих полов, которым проведена криотерапия как основной метод лечения.

Абсолютные стандартизованные показатели заболеваемости и смертности рассчитаны с применением мирового стандарта (World).

**Результаты:** В период с 2017 по 2023 год в Казахском Национальном Исследовательском Институте Онкологии и Радиологии (Алматы, Казахстан) была проведена криотерапия у 983 пациентов, БКРК I и II стадий.

**Заключение:** Криотерапия является эффективным методом лечения БКРК на ранних стадиях заболевания, обеспечивая хороший косметический результат и минимальное количество осложнений.

У наших 983 пациентов, получивших криотерапию, наблюдался локальный ответ на лечение, выражающийся в частичном или полном исчезновении опухоли.

Криотерапия успешно применена у пациентов в возрасте от 18 лет и старше, независимо от пола и наличия сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** базальноклеточный рак кожи (БКРК), криотерапия, результат лечения.

**Введение:** Базальноклеточный рак кожи (БКРК) является одним из наиболее распространенных типов злокачественных опухолей кожи, представляя собой значительную медицинскую и общественную проблему. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, число случаев БКРК постоянно растет, особенно в странах с высоким уровнем ультрафиолетового излучения. В РК в 2022 году было зарегистрировано 3221 новый случай базальноклеточного рака кожи, что составляет 83% от всех опухолей кожи [1]. В 2023 году количество случаев увеличилось до 3998, что на 19% больше по сравнению с предыдущим годом.

С учетом возрастающего эпидемиологического состояния рака кожи и важности разработки эффективных методов лечения, криотерапия - процедура, основанная на использовании низких температур для уничтожения опухолевых клеток, привлекает все больше внимания в качестве альтернативного метода лечения БКРК.

В современной практике для лечения базальноклеточной карциномы используется ряд методов, включая криохирургию, классическую открытую хирургию, радиотерапию, фотодинамическую терапию и терапию местными средствами, такими как 5-фторурацил и имиквимод (имидазохинолиновый амин, синтетический иммуномодулятор, стимулирующий выведение цитокинов, таких как IFN-альфа, IL-6 и TNF-альфа). Каждый терапевтический или хирургический вариант имеет свои собственные специфические

показания, побочные эффекты, преимущества и недостатки [2, 3, 4, 5, 6].

Мы изучили данные, собранные в период с 2017 по 2023 год в Казахском Научно-Исследовательском Институте Онкологии и Радиологии (КазНИИОиР, Алматы, Казахстан), где криотерапия была проведена 983 пациентам с I и II стадиями БКРК. В данном исследовании представлены результаты анализа эффективности и безопасности криотерапии, а также её значение для практики онкологического лечения. Полученные данные подчеркивают возможность применения данного метода в онкологических учреждениях РК и его потенциал для повышения качества жизни пациентов.

**Цель исследования** – предоставление обзора и анализа криотерапии в качестве метода лечения базальноклеточного рака кожи (БКРК), включая оценку ее эффективности и безопасности.

**Материалы и методы:** В КазНИИОиР в 2017-2023 гг. криотерапия была проведена 983 пациентам с предварительно цитологически подтвержденным диагнозом БКРК, из них 612 (62%) составляли женщины, а 371 (38%) – мужчины.

Криотерапия осуществлялась с использованием аппарата Cryo-S Electric II (Metrum Cryoflex, Польша) и зонда диаметром 5 и 20 мм в зависимости от размеров опухоли кожи (рисунки 1-3). Хладоагентом был углекислый газ (CO<sub>2</sub>) при температуре от -74 градусов и выше. Обычно проводилось одно сеанс криотерапии с 6-12 аппликациями, с длительностью процедуры от 15 секунд до 3 минут.



Рисунок 1 – Аппарат Cryo-S Electric II (Metrum Cryoflex, Польша)



Рисунок 2 – Зонды диаметром 5 и 20 мм



Рисунок 3 – Зонды диаметром 5 и 20 мм

**Результаты:**

За период 2017-2023 годы в КазНИИОиР криотерапия проведена 983 пациентам. Из общего числа пациентов, 934 (95%) имели базальноклеточный рак кожи, а 49 (5%) – метатипический рак. В первые

четыре года выполнялось по 43 процедуры в год в год, однако с 2021 года наблюдается резкое увеличение числа проводимых процедур, что составило рост до 83% по сравнению с предыдущими годами (рисунок 4).

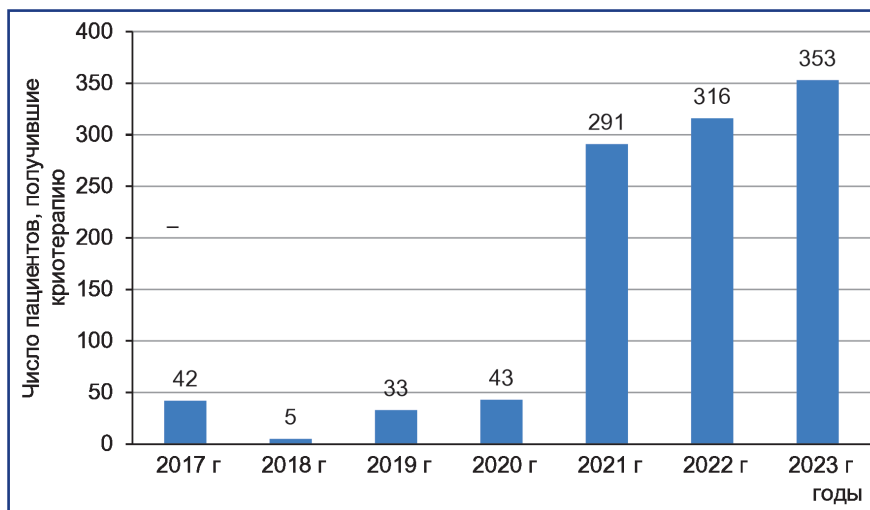


Рисунок 4 – Распределение пациентов, получивших криотерапию, по годам (абс. число)

С 2017 по 2023 годы количество женщин, получивших криотерапию, превышало количество мужчин на 25-51% во всех возрастных группах, кроме группы 50-59 лет, где мужчин было больше на 4% (рисунок 5).

Среди пациентов, которым была проведена криотерапия по поводу БКРК, 97% составили пациенты с I стадией заболевания, в то время как 3% относились ко II стадии (рисунок 6).

По локализации, криотерапия была проведена по поводу рака кожи лица у 72% пациентов, на волосистой

части головы – у 10,0%, на туловище – у 7,2%, на ухе – у 5,0% и на остальных участках – у 5,3% пациентов (рисунок 7). Терапия проводилась впервые у 836 (85%), из которых 43 (4,3%) пациента имели рецидивы после ранее проведенных оперативных вмешательств и лучевой терапии. Повторно криотерапия была проведена у 147 (15%) пациентов. Из них, 30 пациентам были назначены повторные сеансы криотерапии по поводу рецидивов после криотерапии, 6 пациентам – курс лучевой терапии и 5 пациентам – оперативное вмешательство.

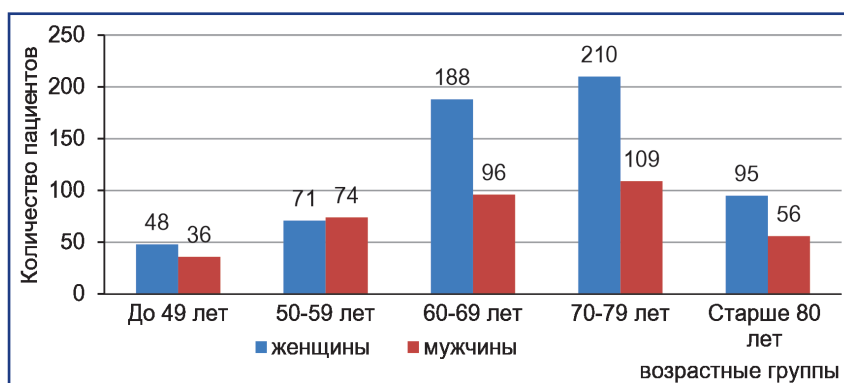


Рисунок 5 – Общее количество пациентов, получивших криотерапию в 2017-2023 гг., с распределением по полу и возрастным группам (абс. число)



Рисунок 6 – Распределение пациентов, получивших криотерапию в 2017-2023 гг., в зависимости от стадии заболевания, (абс. число).

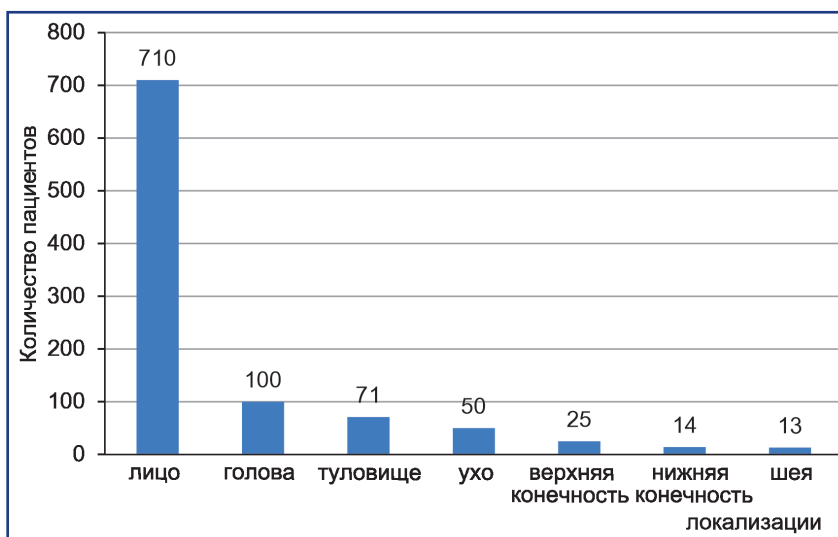


Рисунок 7 – Распределение пациентов в зависимости от локализации опухоли кожи (абс. число)

По результат лечения у 69 (7%) пациентов наблюдался рецидив, которые были успешно пролечены лучевой терапией 6 пациентов, иссечением опухоли кожи – 4 и повторными сеансами криотерапии – 30 пациентов.

После проведения криотерапии гиперпигментация наблюдалась в основном у темнокожих пациентов, в то время как у светлокожих пациентов фиксировалась гипопигментация кожи. В 30% случаев возникал гипертрофический рубец в виде выпуклой

полоски, который самостоятельно рассасывался через 6-8 месяцев.

Данные из других исследований также подтверждают эффективность криотерапии на I стадии заболевания, с высокими показателями излечения и минимальными рецидивами [7, 8]. В одном из исследований, включавшем 91 пациента с опухолями T2 и T3, криохирургические процедуры продемонстрировали хорошие результаты: из 86 пациентов с базальноклеточным

раком на стадии T2 было достигнуто излечение у 82 (94,4%). Рецидивы у 4 пациентов, также были успешно вылечены. Что касается опухолей T3, криохирургия использовалась только в отдельных случаях по строгим показаниям. Из пяти пациентов в этой группе один пациент столкнулся с рецидивом, который был успешно устранен хирургическим путем. Эти данные подчеркивают необходимость индивидуального подхода в лечении более сложных форм заболевания [2].

Далее приведены примеры лечения с использованием криотерапии, проводимого в нашей клинике.

*Пример 1:* Пациентка К, 1939 года рождения диагноз: С-г кожи подглазничной области справа StII(T2NoMo), цитологическое заключение – базальноклеточная карцинома кожи подглазничной области справа, в КазНИ-ИОиР октябре-ноябре 2021г прошла 2 сеанса криотерапии аппаратом Cryo-S Electric II с интервалом месяц (рисунки 8-11).

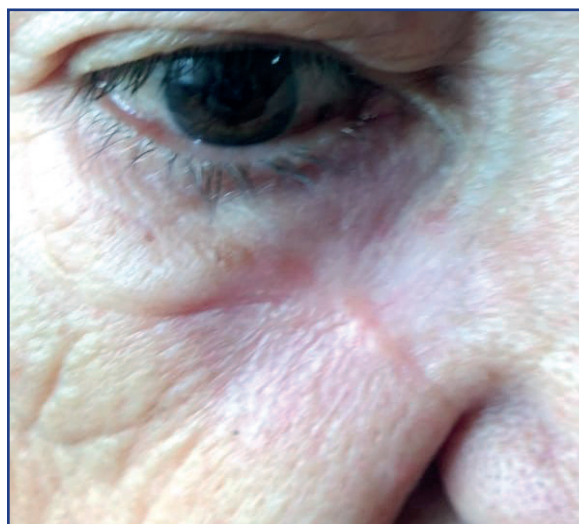


Рисунок 10 – Состояние через 8 недель после криотерапии



Рисунок 8 – Опухоль кожи подглазничной области справа, состояние перед лечением

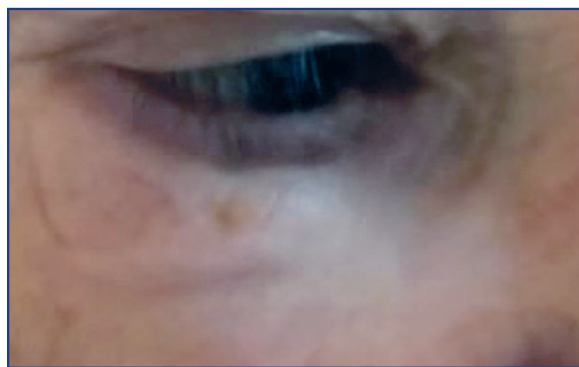


Рисунок 11 – Состояние через 3 года после криотерапии

*Пример 2:* Пациент Г., 1946 года рождения диагноз: С-г кожи крыла носа и спинки носа справа StII(T2NoMo), цитологическое заключение – базальноклеточная карцинома кожи носа справа, в КазНИИОиР 2022г прошел 4 сеанса криотерапии аппаратом Cryo-S Electric II с интервалом месяц (рисунки 12, 13).



Рисунок 9 – Состояние через 4 недели после 1 сеанса криотерапии



Рисунок 12 – Опухоль кожи крыла и спинки носа справа, состояние перед лечением

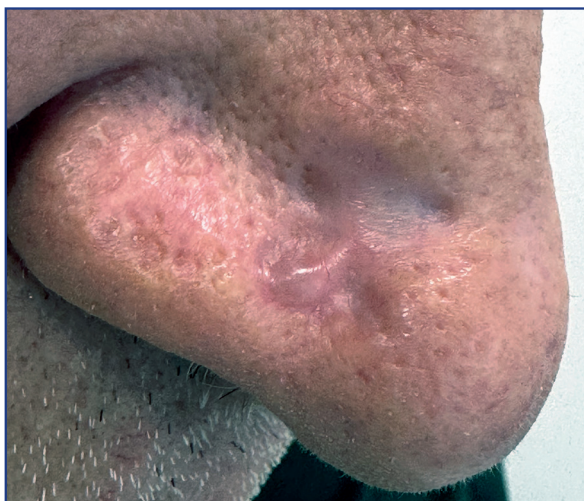


Рисунок 13 – Состояние через 2 года после криотерапии

### Обсуждение:

#### Основные характеристики пациентов

97% находились на I стадии заболевания, и только 3% – на II стадии. Пик возрастной группы наблюдался в диапазоне 60-79 лет, составив 40% среди женщин и 21% среди мужчин. Кроме того, 72% опухолей были локализованы на коже лица.

#### Безопасность и осложнения

После криотерапии у 80% пациентов в течение первой недели наблюдался локальный отек с лимфатическим отделяемым, который варьировался в зависимости от локализации опухоли. Наиболее распространенные проявления были волдыри на коже шеи, конечностях и туловище, а также отек половины лица, век и ушной раковины. У 20% пациентов образовывалась корочка сразу после процедуры.

На второй неделе после лечения формировалась сухая корочка, которая отторгалась самостоятельно через 2-3 недели, оставляя атрофический рубец. Важно отметить, что процесс заживления протекал без необходимости в применении мазей и растворов, что свидетельствует о хорошей переносимости и эффективности метода. Такой естественный процесс восстановления подчеркивает преимущества криотерапии как менее инвазивного подхода к лечению базальноклеточного рака кожи.

#### Клинические и практические аспекты

Криотерапия представляет собой эффективный метод лечения для пациентов с I и II стадиями БКРК, особенно для тех, кто имеет сопутствующие заболевания. Этот метод отличается доступностью, низкими затратами и быстрой реализацией, а также хорошей переносимостью, что делает его методом выбора лечения для многих пациентов. Кроме того, криотерапия обеспечивает хорошие косметические результаты, что особенно важно для пациентов, у которых опухоли локализованы на видимых участках кожи.

#### Преимущества и ограничения

Криотерапия демонстрирует хорошие результаты излечения, особенно при I и II стадиях БКРК, что делает её надежным выбором для лечения.

Метод обладает низкой травматичностью, что снижает риск осложнений. Это позволяет пациентам быстрее восстанавливаться и не ухудшает качество жизни.

Криотерапия является безопасной процедурой, что особенно важно для пациентов с сопутствующими заболеваниями, поскольку позволяет избежать серьезных хирургических вмешательств и связанных с ними рисков.

**Заключение:** В результате проведенного исследования криотерапии как метода лечения базальноклеточного рака кожи на пациентах с I и II стадиями заболевания, мы пришли к следующим выводам:

Криотерапия показала свою высокую эффективность на ранних стадиях БКРК, обеспечивая хороший косметический результат и минимальное количество осложнений.

У пациентов, прошедших криотерапию, наблюдался значительный отклик, выражающийся в частичном или полном исчезновении опухолей.

Криотерапия успешно использовалась в качестве основного метода лечения для нашей когорты пациентов с БКРК, что подтверждает её безопасность и эффективность.

Наши результаты также показывают, что криотерапия может быть успешно применена у пациентов в возрасте от 18 лет и старше, независимо от пола и наличия сопутствующих заболеваний.

#### Список использованных источников:

1. Тулеуова Д.А., Серикбаев Г.А., Елекбаев А.М., Пысанова Ж.У., Курманалиев А.К. Эпидемиологическое состояние рака кожи и меланомы в Республике Казахстан за 2012-2022 гг. // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2024. – № 1(71). – С. 12-21 [Tuleuova D.A., Serikbaev G.A., Elekbaev A.M., Pysanova Zh.U., Kurmanaliev A.K. Epidemiological situation of skin cancer and melanoma in the Republic of Kazakhstan for 2012-2022 gg. // *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana*. – 2024. – № 1(71). – S. 12-21 (in Russ.)]. <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan/article/view/253>
2. Пустынский И., Дворников А., Кува Е., Чулкова С., Егорова А., Гладилина И., Петерсон С., Лепкова Н., Грищенко Н., Галаева З., Баисова А., Калинин С. Криохирurgia базальноклеточного рака кожи головы: 15 лет опыта // *Жизнь*. – 2023. – Т. 13, № 11. – С. 22-31 [Pustynskij I., Dvornikov A., Kiva E., Chulkova S., Egorova A., Gladilina I., Peterson S., Lepkova N., Grishhenko N., Galaeva Z., Baisova A., Kalinin S. Krioxirurgiya bazal'nokletochnogo raka kozhi golovy: 15 let opyta // *Zhizn'*. – 2023. – Т. 13, № 11. – S. 22-31 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.3390/life13112231>
3. Tongdee E., Psomadakis C.E., Paka P., Marghoob N., Markowitz O. Emerging Noninvasive Treatments of Nonmelanoma Skin Cancers // *Cutis*. – 2020. – Vol. 105(3). – P. 138-142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352432/>
4. Neville J.A., Welch E., Leffell D.J. Management of nonmelanoma skin cancer in 2007 // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2007. – Vol. 4(8). – P. 462-469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17657251/>
5. Cheraghi N., Cagnetta A., Goldberg D. Radiation Therapy in Dermatology: Non-Melanoma Skin Cancer // *J. Drugs Dermatol.* – 2017. – Vol. 16(5). – P. 464-469. <https://europepmc.org/article/med/28628682>
6. Finskas O., Zaar O., Svedberg K. Cryosurgery of Periorcular Moderately Aggressive Basal Cell Carcinoma // *Acta Derm. Venereol.* – 2020. – Vol. 100(18). – Art. no. adv00336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33170299/>
7. Шенталь, В.В., Голдобенко, Г.В., Пустынский, И.Н., Ткачев, С.И. Первый опыт применения гипотермии при лучевой терапии местнораспространенного рака кожи лица // *Вопр. Онкол.* – 2000. – Т. 46. – С. 209-211 [Shental', V.V., Goldobenko, G.V., Pustynskij, I.N., Tkachev, S.I. Pervyj opyt primeneniya gipotermii pri luchevoj terapii mestnorasprostranennogo raka kozhi lica // *Vopr. Onkol.* – 2000. – Т. 46. – S. 209-211 (in Russ.)]. <https://europepmc.org/article/med/10853423>

## АҢДАТПА

## БАЗАЛЬДІ ЖАСУШАЛЫҚ ТЕРІ РАГИНА КРИОТЕРАПИЯ

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

**Анықтама:** Базальды жасушалық тері қатерлі ісігі тері қатерлі ісігінің ең таралған түрі болып табылады, барлық жағдайлардың шамамен 80% құрайды. Терінің базальды жасушалық қатерлі ісігін ерте кезеңде емдеу (I және II), оның жақсы ағымын ескере отырып, маңызды сәт болып табылады. Бұл кезеңдер әдетте жоғары емдеу жылдамдығына ие және емдеудің негізгі мақсаттарының бірі жақсы косметикалық нәтижелермен әсер етуді азайту болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты** – оның тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалауды қоса алғанда, базальды жасушалық тері обырын (БЖТО) емдеу нұсқасы ретінде криотерапияны шолу және талдау.

**Әдістері:** Зерттеуге негізгі емдеу әдісі ретінде криотерапиядан өткен екі жыныстағы 18 жасқа дейінгі БЖТО I және II сатылары бар пациенттер қатысты.

Абсолютті стандартталған аурушаңдық пен өлім-жітім көрсеткіштері әлемдік стандартты (Әлемдік) пайдалана отырып есептелді.

**Нәтижелері:** 2017-2023 жылдар аралығында Қазақ Ұлттық онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (Алматы, Қазақстан) БЖТО I және II сатысымен ауыратын 983 науқасқа криотерапия жүргізді.

**Қорытынды:** Криотерапия - бұл жақсы косметикалық нәтиже және асқынулардың ең аз санын қамтамасыз ететін аурудың ерте кезеңдерінде БЖТО емдеудің тиімді әдісі.

Криотерапиядан өткен 983 пациентіміз ісіктің ішінара немесе толық жойылуымен көрінетін емдеуге жергілікті жауап берді.

Криотерапия жынысына және қатар жүретін аурулардың болуына қарамастан 18 жасқа дейінгі науқастарда сәтті қолданылды.

**Түйінді сөздер:** базальды жасушалық тері ісігі, криотерапия, емдеу нәтижесі.

## ABSTRACT

## CRYOTHERAPY FOR BASAL CELL SKIN CANCER

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

**Relevance:** Basal cell skin cancer is the most common type of skin cancer, accounting for about 80% of all cases. Given its benign course, early treatment of basal cell skin cancer (at stages I and II) is an important point. These stages typically have a high cure rate, and one of the key goals of treatment is to minimize exposure with good cosmetic results.

**The study aimed to** provide an overview and analysis of cryotherapy as a treatment option for basal cell skin cancer (BCSC), including assessing its effectiveness and safety.

**Methods:** The study included patients of 18 years and older, both sexes, with BCSC stage I and II, who underwent cryotherapy as the main treatment.

**Results:** Between 2017 and 2023, the Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan) performed cryotherapy on 983 patients with BCSC stages I and II.

**Conclusion:** Cryotherapy is an effective method for treating BCSC in the early stages of the disease, providing a good cosmetic result and minimal complications.

Our 983 patients who received cryotherapy had a local response to treatment, manifested by partial or complete disappearance of the tumor.

Cryotherapy has been successfully used in patients aged 18 years and older, regardless of gender and the presence of concomitant diseases.

Absolute standardized morbidity and mortality rates were calculated using the world standard (World).

**Keywords:** basal cell skin cancer, cryotherapy, treatment outcome.

**Прозрачность исследования:** Автор несет полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение и интерпретацию заявленного научного исследования и создание научной статьи – Тулеуова Д.А.

**Сведения об авторах:**

Тулеуова Д.А. (корреспондирующий автор) – к.м.н., зав. отделением дневного хирургического стационара КазНИИОиР, тел. +77019887876, e-mail: tudiabd@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9179-3728>.

**Адрес для корреспонденции:** Тулеуова Д.А., АО «Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», пр. Абая 91, Алматы 050061, Республика Казахстан.



# НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА КОЖИ ЛИЦА III СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Д.А. ТУЛЕУОВА<sup>1</sup>, Н.М. МОЛДАХАНОВА<sup>1</sup>, А.М. ЕЛЕКБАЕВ<sup>1</sup>, Г.А. СЫДЫКОВА<sup>1</sup>

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

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Большинство случаев рака кожи широко распространены на континентах, где преобладает светлокосее население и наблюдаются высокие уровни воздействия ультрафиолетового излучения, например, в Австралии и Новой Зеландии. В Казахстане, как и во всем мире, наблюдается тенденция к росту заболеваемости раком кожи. В 2023 году было зарегистрировано 4481 новых случаев этого заболевания, из которых 85% составила базальноклеточная карцинома в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (Алматы, Казахстан) применяются разные методы, включая хирургическое иссечение, которое остаётся основным способом лечения, а также лучевую терапию, электрохимиотерапию и криотерапию.

**Цель исследования** – описание случая хирургического лечения пациента под местной анестезией с базальноклеточным раком кожи скуловой области слева III стадией, сопровождающейся клиникой кровотечения и болевым синдромом.

**Методы:** В статье описан случай хирургического лечения рака кожи под местной инфильтрационной анестезией.

**Результаты:** Послеоперационный период протекал без осложнений. Косметический результат оценён как удовлетворительный. Пациент не испытывал трудностей с движением лица, нарушения чувствительности не наблюдались. Пациент выписан домой с рекомендациями: учитывая гистотип опухоли необходимо консультации радиолога для решения вопроса о возможности проведения послеоперационного курса лучевой терапии.

**Заключение:** Данный случай демонстрирует возможность выполнения операций при раке кожи II-III стадии с полным закрытием дефекта под местной анестезией. Это может стать альтернативой общей анестезии у пациентов с сопутствующими заболеваниями и высоким риском осложнений. Метод может быть применён при отсутствии прорастания опухоли в кость, что позволяет избежать сложностей, связанных с общей анестезией.

**Ключевые слова:** плоскоклеточная карцинома, клинический случай, хирургическое лечение.

**Введение:** Большинство случаев рака кожи широко распространены на континентах, где преобладает светлокосее население и наблюдаются высокие уровни воздействия ультрафиолетового излучения, например, в Австралии и Новой Зеландии. В то же время, уровни смертности от этого заболевания остаются высокими на континентах с меньшим числом светлокосых людей. Одной из причин более высоких показателей смертности в таких регионах, как Азия, является недостаточная осведомленность населения о профилактике рака кожи и важности раннего выявления заболевания [1].

В Казахстане, как и во всем мире, наблюдается тенденция к росту заболеваемости раком кожи. В 2022 году было зарегистрировано 3998 новых случаев этого заболевания, из которых 85% составила базальноклеточная карцинома [2]. В 2023 году количество случаев возросло до 4481. Её частота связана с воздействием ультрафиолетового излучения. БКК часто протекает бессимптомно, пока не возникают признаки, такие как увеличение опухоли, кровотечение или прорастание в подлежащие ткани. Несмотря на редкость метастазирования, заболевание может вызывать значительное локальное разрушение.

Комплексный подход к диагностике включает анамнез заболевания, визуальный осмотр, дерматоскопию с

цитологическим или гистологическим исследованием. Что касается лечения, то в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (КазНИИОиР, Алматы, Казахстан) применяются разные методы, включая хирургическое иссечение, которое остаётся основным способом лечения, а также лучевую терапию, электрохимиотерапию и криотерапию. Эти методы могут использоваться в зависимости от стадии заболевания, локализации опухоли и состояния пациента.

**Цель исследования** – описание случая хирургического лечения пациента под местной анестезией с базальноклеточным раком кожи скуловой области слева III стадией, сопровождающейся клиникой кровотечения и болевым синдромом.

**Материалы и методы:** В статье описан случай хирургического лечения рака кожи под местной инфильтрационной анестезией. Пациент предоставил подписанное информированное согласие на проведение манипуляций, а также на использование результатов его лечения в научных исследованиях, учебных, научных и рекламных целях.

### Клинический случай:

**Информация о пациенте:** Пациент С., мужчина, 79 лет. В 2022 году у данного пациента появилось опухолевидное образование на коже скуловой области слева. После травматизации в 2024 году отмечает постепенный

рост в динамике. Обратился в онкоцентр г. Талдыкорган, где произведен соскоб с опухоли кожи скуловой области слева. Цитологическое исследование № 4354/4 от 05.08.2022г: плоскоклеточная карцинома. Пациент к врачам не обращался, не лечился. В связи с усилением болевого синдрома и кровоточивостью при контакте в августе 2024г обратился в поликлинику КазНИИОиР. Учитывая анамнез заболевания и status localis, рекомендовано оперативное лечение в условиях Центра опухолей костей и мягких тканей кожи (ЦОКМТ) КазНИИОиР.

26.09.2024 года данный пациент был обсуждён на заседании мультидисциплинарной группы (МДГ) КазНИИОиР. По решению консилиума рекомендовано: оперативное лечение в объёме иссечения опухоли кожи скуловой области слева под общей анестезией.

*Клинические данные:* Пациент госпитализирован 30.09.2024 г. в ЦОКМТ с клиническим диагнозом «Злокачественная опухоль кожи скуловой области слева, стадия III (Т3N0M0)».

Жалобы при поступлении: наличие опухолевидного образования на коже скуловой области слева, кровоточащего при контакте и болезненного.

*Общее состояние:* удовлетворительное. По шкале Карновского – 80%. ECOG – 1. АД: 120/80 мм рт. ст., Пульс: 78/мин. Температура: 36,6°C. Сознание ясное, адекватность сохранена. Дыхание везикулярное, ЧДД – 16/мин, хрипов нет. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный. Язык влажный. Живот мягкий, симметричный, не вздут, безболезненный. Перитонеальных симптомов нет. Мочеиспускание самостоятельное. Перистальтика активная. Дефекация самостоятельная.

Локально: на коже скуловой области слева экзофитное образование размером 5,0×4,0 см, выступает над уровнем кожи на 1,5 см, покрыто корочкой черного цвета с изъязвлением в центре, покрыто фибриновым налетом, кровоточит при контакте, неподвижное, с выраженной болезненностью при пальпации (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Опухоль кожи размером 5,0×4,0 см, выбухающая на 1,5 см, при поступлении пациента С.

*Лабораторные данные*

ИФА крови на вирусный гепатит В от 12.09.2024 – отрицательно.

ИФА крови на вирусный гепатит С от 12.09.2024 – отрицательно.

Результаты ВИЧ от 12.09.2024 г. – отрицательно.

Результаты RW от 24.09.2024 г. – отрицательно.

ОАК от 24.09.2024: WBC – 8,81×10<sup>9</sup>/л, RBC – 5,26×10<sup>12</sup>/л, HGB – 156 г/л, PLT – 242×10<sup>9</sup>/л.

Биохимия крови от 24.09.2024 г.: АЛТ – 14,17МЕ/л, АСТ – 17,57 МЕ/л, GLUC – 4,36 ммоль/л, креатинин – 124,75 ммоль/л, мочевины – 5,84 ммоль/л, общий белок – 74,20г/л, общий билирубин – 24,0 мол/л.

ОАМ от 05.09.2024 г.: цвет – соломенно-желтый, прозрачность – прозрачная, относительная плотность – 1017, лейкоциты – 0 в поле зрения, реакция рН – 5.

Коагулограмма от 24.09.2024 г.: ПТВ – 16,8 сек., МНО – 1,53, ПТИ – 68% сек, АЧТВ – 49,50 сек., фибриноген – 4,17 г/л.

Повышенные значения МНО и ПТИ связаны, вероятнее всего, с сопутствующей патологией со стороны сердечно-сосудистой системы.

*Инструментальные исследования:*

Компьютерная томография органов грудной клетки от 24.09.2024 г. Заключение: КТ-картина интерстициального фиброза в обоих легких, вероятно пост-воспалительного характера. Аденопатия медиастинальных лимфатических узлов. Выпот в плевральных полостях. Эмфизема легких. Солидные узелки в правом легком. Кардиомегалия.

ЭКГ от 16.09.2024 г. Заключение: Фибрилляция предсердий, ЧСС – 115 уд/мин. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Желудочковая экстрасистолия. Гипертрофия левого желудочка.

ЭХОКГ от 03.09.2024 г. Заключение: ФВ ЛЖ 30 %, дилатация ПП, ЛП, ПЖ. Дилатация восходящего отдела аорты. Гипертрофия МЖП и ЗСЛЖ. Створки АК и МК уплотнены, с кальцинатами. Диффузный гипокинез стенок ЛЖ. Сократительная функция ЛЖ снижена. ТРЗ+МРЗ+ЛР+АР1,5+. Легочная гипертензия 1 степени.

ФГДС от 19.09.2024 г.: Хронический гастродуоденит. Ремиссия.

УЗДГ вен нижних конечностей от 23.09.2024 г.: Варикозное расширение вен бассейна МПВ с обеих сторон. Тромбоза не выявлено.

*Консультации:*

16.09.2024 г. пациент консультирован кардиологом в Кардиологическом центре НИИ кардиологии и внутренних болезней (Алматы, Казахстан). Выставлен сопутствующий диагноз: Ишемическая болезнь сердца, Стенокардия напряжения ФКII. Ишемическая кардиомиопатия. Фибрилляция предсердий, постоянная форма. EHRA II, HAS-BLED 2 балл, CHA2DS2-Vas – 4 балла. СП имплантации ИКД от 05.2023 г.: АГ 3 ст., риск 4. Дисциркуляторная энцефалопатия. ХСН (с сохраненной ФВ – 59%) III ФК, по NYHA. Оперативное лечение возможно на фоне проводимой терапии.

С предоперационной целью 01.10.2024 г. пациент был обсуждён совместно с заведующим ОАРИТ. Учитывая клиничко-лабораторные данные, соматическое состояние пациента и декомпенсацию сопутствующей патологии, физический статус по ASA IV, установлено, что у пациента крайне высокие риски развития жизнеугрожающих осложнений в интраоперационном периоде. Анестезиологическое обеспечение возможно только по жизненным показаниям, которые на момент осмотра отсутствуют. В связи с этим рекомендовано рассмотреть альтернативные методы лечения основного заболевания.

01.10.2024 г. пациент повторно обсуждён на МДГ в ЦОКМТ. Учитывая анамнез заболевания, локализацию и размеры опухоли, наличие болевого синдрома и кровоточивости, а также цитологическое заключение, было установлено, что анестезиологический риск превышает хирургический. В связи с этим принято решение провести оперативное лечение под местной анестезией.

**Лечение:** 02.10.2024 г. в плановом порядке было проведено оперативное лечение в объеме: Иссечение опухоли кожи скуловой области слева. Пластика дефекта кожно-жировым лоскутом из околоушной области и боковой поверхности шеи слева. Дренирование.

*Интраоперационно:* после премедикации промедолом, отрицательной внутрикожной пробы на новокаин 0,5% в объеме 0,1 мл и 4х-кратной обработки операционного поля йод-повидоном под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,5% в объеме 40,0 мл, отступая от краев опухоли на 1,0 см, произведено иссечение опухоли кожи скуловой области слева с резекцией надкостницы. В результате образовался дефект 7,0 x 6,5 см глубиной с оголением кости. Кость не изменена. Рана обработана 3% перекисью водорода и раствором фурацилина (Рисунок 2).

Учитывая размеры дефекта и отсутствие надкостницы, закрытие дефекта свободным кожным лоскутом не представляется возможным из-за риска не приживления лоскута. Поэтому было решено произвести закрытие дефекта ротационным кожно-жировым лоскутом из околоушной области и боковой поверхности шеи слева. Далее, под местной анестезией раствором новокаина 0,5% в объеме 70 мл, был выкроен и отсепарирован кожно-жировой лоскут, который затем перемещён на дефект скуловой области слева. Кровопотеря – около 10,0 мл. Гемостаз раны. На рану наложены послойно узловые швы с оставлением дренажной трубки через контрапертуру. Обработка раны проводилась с использованием йода и спирта, после чего наложены асептические повязки (Рисунок 3).

Продолжительность операции составила 80 минут, операция прошла без осложнений.

**Результаты:**

*Послеоперационные результаты анализов:*

Биохимический анализ крови от 03.10.2024 г.: АЛТ – 10,67 Ед./л, АСТ – 23,54 Ед./л, билирубин (общий) – 36,03 мкмоль/л, глюкоза (сахар крови) – 4,43 ммоль/л, креатинин – 77,83 ммоль/л, мочевины – 5,16 ммоль/л.

ОАМ от 03.10.2024 г.: количество – 50 мл, кетоны – отрицательно, цвет – соломенно-желтый, прозрачность – мутная, удельный вес – 1,015 АУ/мл, уровень рН $\geq$ 9 АУ/мл, нитриты – положительно в поле зрения, лейкоциты – 1+ С г/дл., кальций (общий) в моче  $\leq$ 1 ммоль/л, микроальбумин – 150 мг/л, креатинин – 8,80 ммоль/л, альбумин/креатининовое соотношение – 3,4-33,9 м.

Коагулограмма от 03.10.2024 г.: ПТВ – 18,6 сек., ПТИ – 61%, МНО – 1,71, ПТО – 1,63, ТВ – 12,7 сек., АЧТВ – 36,00 сек., этаноловый тест (в плазме крови ручным методом) – отрицательно.

ОАК от 03.10.2024 г.: гематокрит (HCT) – 0,436 л/л, гемоглобин (HGB) – 150 г/л, лейкоциты (WBC) – 9,99 10<sup>3</sup>/мкл, тромбоциты (PLT) – 235,6 10<sup>3</sup>/мкл, эритроциты (RBC) – 5,00 10<sup>6</sup>/мкл.

Показатели значения МНО и ПТИ остаются несколько повышенными.

Гистологическое заключение от 17.10.2024 г.: плоскоклеточный ороговевающий рак кожи, 5 см в наибольшем измерении, с инвазией в гиподерму.

Послеоперационный период протекал без осложнений, стояние пациента удовлетворительное, купирован болевой синдром. Антибиотикотерапия проводилась 2 раза в день в течение 5 дней. Перевязки проводились ежедневно, швы состоятельны, рана заживала первичным натяжением. Дренажная трубка удалена на 7 сутки.



Рисунок 2 – Вид пациента С. после иссечения опухоли кожи: дефект скуловой области слева



Рисунок 3 – Послеоперационный вид раны у пациента С

Косметический результат: Впервые дни после операции отмечался умеренный отёк нижнего века слева, который самостоятельно прошёл в течение недели. Косметический результат оценён как удовлетворительный.

Функциональные результаты: Пациент не испытывал трудностей с движениями лица, нарушения чув-

ствительности не наблюдались.

Пациент выписан домой с рекомендациями: учитывая гистотип опухоли необходимо консультации радиолога для решения вопроса о возможности проведения послеоперационного курса лучевой терапии (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Состояние раны у пациента С. на 7 сутки после операции, на момент выписки

**Обсуждение:** Хирургическое лечение рака кожи на II-IV стадиях обычно требует применения общей анестезии. Это связано с тем, что операции на этих стадиях могут быть более сложными и обширными. Для закрытия операционных дефектов и восстановления функциональности и эстетики требуется применение различных методик пластической хирургии. Однако в данном клиническом случае у пациента были противопоказания к общему наркозу со стороны сердечно-сосудистой системы, что делало его использование небезопасным. Поэтому было принято решение выполнить операцию под местной инфильтрационной анестезией.

Операция включала закрытие дефекта с использованием ротационного кожно-жирового лоскута, взятого из околоушной области и боковой поверхности шеи слева. Хотя этот метод обычно выполняется под общей анестезией, мы успешно выполнили вмешательство под местной анестезией. Ротационный кожно-жировой лоскут является широко используемой техникой в онкологической практике, поскольку обеспечивает высокие функциональные и эстетические результаты.

**Заключение:** Хирургическое лечение рака кожи III стадии под местной анестезией у пациента с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями позволило радикально удалить опухоль, купировав болевой синдром и кровоточивость. Это имеет особое значение в ситуациях, когда проведение лучевой терапии невозможно. Применение ротационного кожно-жирового лоскута обеспечило полное закрытие дефекта с хорошим косметическим результатом. Данный случай демонстрирует, что местная анестезия может быть безопасной и эффективной альтернативой общей анестезии, особенно у пациентов с противопоказаниями, и может служить ориентиром для онкологов при выборе методов лечения в клинической практике.

Данный случай демонстрирует возможность выполнения операций при раке кожи II-III стадии с полным закрытием дефекта под местной анестезией. Это может стать альтернативой общей анестезии у пациентов с сопутствующими заболеваниями и высоким риском осложнений. Метод может быть применён при отсутствии прорастания опухоли в кость, что позволяет избежать сложностей, связанных с общей анестезией.

**Список использованных источников:**

1. Roky A.H., Islam M.M., Ahasan A.M.F., Mostaq M.S., Mahmud M.Z., Amin M.N., Mahmud M.A. Overview of skin cancer types and prevalence rates across continents // *Cancer Patogen. Ther.* – 2024, Aug 8 [In Press]. <https://doi.org/10.1016/j.cpt.2024.08.002>

2. Тулеуова Д.А., Серикбаев Г.А., Курманалиев А.К., Пысанова Ж.У., Елекбаев А.М. Эпидемиологическое состояние рака кожи и

меланомы в Республике Казахстан за 2012-2022 г. // *Онкология и радиология Казахстана.* – 2024. – №1(71). – С. 12-21 [Tuleuova D.A., Serikbaev G.A., Kurmanaliev A.K., Pysanova Zh.U., Elekbayev A.M. Epidemiologicheskoe sostoyanie raka kozhi i melanomy v Respublike Kazakhstan za 2012-2022 g. // *Onkologiya i radiologiya Kazakhstan.* – 2024. – №1(71). – С. 12-21 (in Russ.). <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan/article/view/253>

**АНДАТПА**

## БЕТ ТЕРІСІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ІІІ САТЫСЫН ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУДІҢ ШҰҒЫЛ НӘТИЖЕЛЕРІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Д.А. Тулеуова<sup>1</sup>, Н.М. Молдаханова<sup>1</sup>, А.М. Елекбаев<sup>1</sup>, Г.А. Сыдыкова<sup>1</sup>

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

**Анықтама:** Тері қатерлі ісігінің көпшілігі Австралия мен Жаңа Зеландия сияқты популяциясы ақшыл терісі басым және ультра-күлгін сәулеленудің жоғары деңгейі бар континенттерде кең таралған. Бүкіл әлемде сияқты Қазақстанда да тері ісігімен сырқаттанушылықтың өсу үрдісі байқалады. 2023 жылы бұл аурудың 4 481 жаңа жағдайы тіркелді, оның 85% базальды жасушалық карцинома Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты (Алматы, Қазақстан) әртүрлі әдістерді қолданады, оның ішінде негізгі емдеу әдісі болып қала береді, сонымен қатар сәулелік терапия, электрохимиотерапия және криотерапия.

**Зерттеудің мақсаты** – клиникалық қан кетумен және ауырсынумен жүретін сол жақтағы зигоматикалық аймақтың базальды жасушалық тері обыры ІІІ сатысы бар науқасты жергілікті анестезиямен хирургиялық емдеу жағдайының сипаттамасы.

**Әдістері:** Мақалада тері ісігін жергілікті инфильтрациялық анестезиямен хирургиялық емдеу жағдайы сипатталған.

**Нәтижелері:** Операциядан кейінгі кезең асқынусыз өтті. Косметикалық нәтиже қанағаттанарлық деп бағаланды. Науқаста бет қимылдары қиындаған жоқ, сенсорлық бұзылыстар байқалған жоқ. Пациент ұсыныстармен үйге шығарылды: ісіктің гистотипін ескере отырып, сәулелік терапияның операциядан кейінгі курсы жүргізу мүмкіндігін шешу үшін радиологпен кеңесу қажет.

**Қорытынды:** Бұл жағдай жергілікті анестезиямен ақауды толық жабу арқылы ІІ-ІІІ сатыдағы тері ісігіне операциялар жасау мүмкіндігін көрсетеді. Бұл қатар жүретін аурулары бар және асқынуды жоғары науқастарда жалпы анестезияға балама болуы мүмкін. Бұл әдіс жалпы анестезияға байланысты қиындықтарды болдырмайтын сүйекке ісік инвазиясы болмаған кезде қолданылуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** Скамозды жасушалық карцинома, клиникалық жағдай, хирургиялық емдеу.

**ABSTRACT**

## IMMEDIATE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF STAGE III FACIAL SKIN CANCER: A CLINICAL CASE

A. Tuleuova<sup>1</sup>, N. Moldakhanova<sup>1</sup>, A. Yelekbayev<sup>1</sup>, G. Sydykova<sup>1</sup>

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

**Relevance:** Most cases of skin cancer are widespread on continents with predominantly fair-skinned populations and high levels of ultraviolet radiation exposure, such as Australia and New Zealand. In Kazakhstan, as well as throughout the world, there is an increasing trend in the incidence of skin cancer. In 2023, 4,481 new cases of this disease were registered, of which 85% were basal cell carcinoma. Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan) utilizes various methods, including surgical excision, which remains the main treatment method, as well as radiation therapy, electrochemotherapy, and cryotherapy.

**The study aimed** to describe a case of surgical treatment of a patient under local anesthesia with stage III basal cell skin cancer of the zygomatic region on the left, accompanied by clinical bleeding and pain.

**Methods:** The article describes a case of surgical treatment of skin cancer under local infiltration anesthesia.

**Results:** The postoperative period proceeded without complications. The cosmetic result was assessed as satisfactory. The patient did not experience difficulties with facial movements, and no sensory disturbances were observed. The patient was discharged home with recommendations to consult a radiologist considering the tumor histotype to decide on the possibility of a postoperative course of radiation therapy.

**Conclusion:** The presented case demonstrates the possibility of performing surgery for stage II-III skin cancer with complete closure of the defect under local anesthesia. This may be an alternative to general anesthesia in patients with concomitant diseases and a high risk of complications. The method can be used in the absence of tumor invasion into the bone to avoid the difficulties associated with general anesthesia.

**Keywords:** Squamous cell carcinoma, clinical case, surgical treatment.

**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 вклад в концепцию – Сыдыкова Г.А.; научный дизайн – Молдаханова Н.М.; исполнение заявленного научного исследования – Елекбаев А.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Молдаханова Н.М.; создание научной статьи – Тулеуова Д.А.

**Сведения об авторах:**

**Тулеуова Д.А. (корреспондирующий автор)** – к.м.н., зав. отделением дневного хирургического стационара, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан, тел. +77019887876, e-mail: tudiabd@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-9179-3728

**Молдаханова Н.М.** – резидент-онколог 2 курса обучения, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан, тел. +77758325602, e-mail: nazerke\_97\_05@mail.ru, ORCID ID: 0009-0004-7332-4679

**Елекбаев А.М.** – врач Центра опухолей костей и мягких тканей кожи, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан, тел. +77022266930, e-mail: e.almat@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-8543-8030

**Сыдыкова Г.А.** – резидент-онколог 2 курса обучения, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан, тел. +77076292539, e-mail: gulzhaynar.sydykova@mail.ru, ORCID ID: 0009-0002-2394-9860

**Адрес для корреспонденции:** Тулеуова Д.А. АО «Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», пр. Абая 91, Алматы 050061, Республика Казахстан.

# НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К РАКУ ЖЕЛУДКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.А. АЙТМАГАМБЕТОВА<sup>1</sup>, А.Б. ТУЛЯЕВА<sup>1</sup>, Н.М. КЕРЕЕВА<sup>1</sup>, С.Ж. АХМЕТОВА<sup>1</sup>,  
А.К. КОЙШЫБАЕВ<sup>1</sup>, Г. Ж. ЕССУЛТАНОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет им. Марата Оспанова», г. Актобе, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак желудка представляет собой гетерогенное заболевание, развитие которого связано с воздействием как генетических, так и приобретенных соматических мутаций.

Выделение оптимальных диагностических маркеров для рака желудка с высокой чувствительностью и специфичностью позволит повысить показатели выживаемости пациентов и будет способствовать развитию персонализированной медицины. Идентификация биомаркеров на основе интеграции клинических данных и комплексного анализа генома может существенно улучшить точность диагностики, прогнозирования течения заболевания, риска рецидива и реакции на терапию. В данной работе рассматриваются перспективные биологические маркеры, которые могут быть использованы для ранней диагностики рака желудка и предсказания эффективности различных методов лечения.

**Цель исследования** – провести анализ современной научной литературы с целью выявления новых и недавно разработанных биомаркеров, обладающих диагностической и прогностической ценностью в отношении злокачественных новообразований желудка.

**Методы:** В настоящем обзоре был использован электронный поиск в медицинской литературе с использованием баз данных PubMed и Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «биомаркер», «рак желудка», «раннее выявление», «диагностика», «прогноз». В обзор были включены полнотекстовые публикации на английском и русском языках, доступные в открытом доступе, посвященные исследованию роли биомаркеров в ранней диагностике и прогнозировании течения рака желудка. Опубликованы они были за последние десять лет. Отчеты о единичных наблюдениях, переписка, письма и исследования, не проводившиеся на людях, в обзор не включались.

**Результаты:** В ходе проведенных исследований было выявлено, что существующие биомаркеры для диагностики и прогнозирования течения рака желудка обладают недостаточной точностью. В рамках современного подхода к классификации заболевания был предложен новый молекулярный тип: опухоли, инфицированные вирусом Эпштейна-Барра, опухоли с нестабильностью микроспутников, геномно-стабильные опухоли и хромосомно-нестабильные опухоли.

**Заключение:** Современные исследования рака желудка направлены на поиск и проверку новых неинвазивных биомаркеров. Для повышения чувствительности и расширения области применения биомаркеров в целях ранней диагностики и прогнозирования эффективности лечения необходимы дополнительные исследования.

**Ключевые слова:** биомаркер, рак желудка, раннее выявление, диагностика, прогноз.

**Введение:** Несмотря на прогресс в области медицины, методов консервирования пищевых продуктов и лечения *Helicobacter pylori*, рак желудка по-прежнему занимает пятое место среди наиболее распространенных видов рака и четвертое место по числу смертей от рака в мире по состоянию на 2020 год [1]. Распространенность рака желудка демонстрирует значительные географические различия, при этом мужчины подвержены ему в два раза чаще, чем женщины. Согласно последним данным, наивысшие показатели заболеваемости наблюдаются в Восточной Азии, Центральной и Восточной Европе, где сосредоточено 87% всех новых случаев заболевания во всем мире. В то же время, в Африке и Северной Америке отмечается существенно более низкая распространенность рака желудка [2].

Одним из подходов к уменьшению бремени заболевания раком желудка является проведение ранней диагностики. Хотя эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта признана «золотым стандартом» для скрининга, выявление опухолей на ранних стадиях

требует более точных методов с высокой чувствительностью и специфичностью.

Ввиду того, что многие пациенты на начальных этапах заболевания не проявляют симптомов, и в настоящее время не существует эффективных скрининговых методов для раннего выявления рака желудка, диагноз часто устанавливается на поздних стадиях, что приводит к неблагоприятному прогнозу и низкой выживаемости [3].

Для реализации широкомасштабной программы скрининга рака желудка в популяции здоровых людей требуется разработка более доступного и экономически обоснованного метода.

В последние десятилетия серологические опухолевые маркеры традиционно применялись для диагностики онкологических заболеваний у конкретных групп пациентов, а также для мониторинга прогрессирования рака.

Онкологические биомаркеры, также известные как опухолевые маркеры, представляют собой специфиче-

ские молекулы, присутствие которых указывает на наличие и развитие злокачественных новообразований. Эти биомаркеры играют ключевую роль в диагностике рака, позволяя врачам обнаружить заболевание на ранних стадиях, а также в планировании персонализированной терапии, что повышает эффективность лечения [4]. Вкратце, речь идёт о объективно измеряемых характеристиках, используемых в качестве показателей нормального функционирования организма, патологических процессов или реакции на терапию. Их применение неуклонно расширяется благодаря прогрессу в области генетического анализа и молекулярной терапии.

На сегодняшний день не существует биомаркеров с достаточной точностью и специфичностью для диагностики рака желудка в клинической практике. Необходимость в таких маркерах актуальна на всех стадиях заболевания, чтобы оптимизировать его течение. В настоящей работе обобщаются современные достижения и подходы к разработке биомаркеров рака желудка, которые потенциально могут быть использованы для ранней диагностики, точного прогнозирования эффективности лечения и молекулярной классификации опухоли.

**Цель исследования** – провести анализ современной научной литературы с целью выявления новых и недавно разработанных биомаркеров, обладающих диагностической и прогностической ценностью в отношении злокачественных новообразований желудка.

**Материалы и методы:** В настоящем обзоре был использован электронный поиск в медицинской литературе с использованием баз данных PubMed и Google Scholar. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «биомаркер», «рак желудка», «раннее выявление», «диагностика», «прогноз». В обзор были включены полнотекстовые публикации на английском языке, доступные в открытом доступе, посвященные исследованию роли биомаркеров в ранней диагностике и прогнозировании течения рака желудка. Публикации включены за последние десять лет. Отчеты о единичных наблюдениях, переписка, письма и исследования, не проводившиеся на людях, в обзор не включались.

**Результаты:** В актуальной медицине все шире внедряются использование неинвазивных биомаркеров для своевременной диагностики злокачественных новообразований и отслеживания их динамики.

В современной клинической практике для ранней диагностики рака желудка часто используются различные опухолевые маркеры. К наиболее распространенным из них относятся карциноэмбриональный антиген (CEA), углеводные антигены (CA), такие как CA19-9, CA72-4, CA125, CA24-2, CA50, а также пепсиноген и  $\alpha$ -фетопротейн (AFP) [5]. Тем не менее, серологические биомаркеры характеризуются низкой специфичностью и чувствительностью. В настоящий момент ни один из них не может быть признан специфичным и персонализированным маркером для диагностики рака желудка [6]. К данному вопросу мы вернёмся позднее.

По данным Т. Li, «жидкая биопсия» представляет собой перспективный диагностический подход для пациентов с раком желудка. Данный метод основан на обнаружении в биологических жидкостях (крови, моче и т.д.) циркулирующих опухолевых клеток, фрагментов

опухолевой ДНК или РНК, экзосом и атипичных тромбоцитов, что позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях [7]. Несмотря на растущий интерес к жидкостной биопсии как потенциальному инструменту диагностики рака желудка, Американское общество клинической онкологии (ASCO) в своем недавнем обзоре сделало вывод о недостаточности имеющихся данных для подтверждения ее клинической значимости и эффективности в этой области [8]. В дополнение к вышесказанному, руководящие принципы Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Национальной комплексной онкологической сети США (NCCN) предписывают проведение жидкостной биопсии исключительно в ситуациях, когда забор ткани опухоли невозможен или полученный материал недостаточен для анализа [9].

Недавние достижения в области высокопроизводительных технологий позволили глубже понять молекулярные механизмы развития аденокарциномы желудка. Это привело к разработке новой молекулярной классификации заболевания, которая выделяет четыре подтипа, дифференцируемые по их специфическим генетическим характеристикам.

Классификация рака желудка, основанная на проекте «Атлас генома рака» (TCGA), представляет собой молекулярную стратификацию опухолей, основанную на анализе генетических и эпигенетических изменений. Эта классификация помогает глубже понять механизмы развития заболевания и предоставляет основу для разработки целевых методов лечения [10].

– **Опухоли, инфицированные вирусом Эпштейна-Барра:** Этот тип опухолей характеризуется присутствием вирусного агента – вируса Эпштейна-Барра – в клетках опухоли, что может влиять на иммунный ответ и прогрессирование заболевания.

– **Опухоли с нестабильностью микроспутников (MSI):** Эти опухоли демонстрируют высокую частоту мутаций в коротких повторяющихся ДНК-последовательностях, называемых микроспутниками. Нестабильность микроспутников ассоциируется с определёнными формами рака и может служить маркером для иммунотерапии.

– **Геномно-стабильные опухоли (GS):** К этой группе относятся опухоли, которые не показывают признаков нестабильности микроспутников (MSI) или хромосомной нестабильности (CIN). Эти опухоли могут иметь различные молекулярные характеристики, что затрудняет их классификацию.

– **Хромосомно-нестабильные опухоли (CIN):** Эти опухоли характеризуются нестабильностью количества и структуры хромосом, что приводит к анеуплоидии и другим генетическим аномалиям. CIN может быть связано с агрессивным течением болезни и низкой выживаемостью.

Азиатская рабочая группа по изучению рака (ACRG) выделяет рак желудка по маркерам MSI и MSS: в зависимости от наличия мутаций в микросателлитах, опухоли можно классифицировать как MSI (Microsatellite Instability – нестабильные микросателлиты) или MSS (Microsatellite Stable – стабильные микросателлиты). Опухоли MSS могут быть дополнительно подразделены на три подтипа:



\* MSS/EMT: Опухоли, демонстрирующие эпителиально-мезенхимальный переход.

\* MSS/TP53+: Опухоли с активной мутацией гена TP53.

\* MSS/TP53-: Опухоли с отсутствием активности гена TP53 [11, 12].

Эта новая классификация послужила основой для ряда клинических исследований, направленных на выявление эффективных терапевтических подходов, включающих комбинированное применение ингибиторов контрольных точек иммунитета и молекулярно-таргетированной терапии. Предварительные результаты этих исследований весьма обнадеживающие [13]. Несмотря на это, своевременное выявление заболевания по-прежнему является первостепенной задачей, а проведение исследований в области поиска новых биологических маркеров или генетических признаков патологии - непростым условием.

Согласно систематическому обзору, проведённому Н. Shimada, несмотря на то, что некоторые циркулирующие опухолевые антигены уже давно используются в повседневной клинической практике, их эффективность в ранней диагностике рака желудка остаётся под вопросом. Это связано с высокой частотой как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [14, 15]. CEA, CA19-9 и CA72-4 широко применяются в качестве стандартных онкомаркеров при постановке диагноза, определении прогноза заболевания, контроле эффективности лечения и выявлении рецидивов рака желудка [16]. При диагностировании рака как уровень CEA, так и CA 19-9 могут служить ценными прогностическими маркерами, позволяющими оценить степень распространённости опухолевого процесса и наличие отдалённых метастазов [17]. Несмотря на определённые возможности, указанные методы не обладают достаточной точностью и избирательностью для использования в скрининговых программах по выявлению рака желудка на ранних стадиях [18]. Согласно исследованию Т. Matsuoka, показатель CA72-4 обладает большей чувствительностью и точностью по сравнению с CEA. Однако количество исследований, посвящённых оценке его эффективности в скрининговых тестах на рак желудка, ограничено [4]. В исследованиях F. Feng было установлено, что опухолевые маркеры, такие как AFP и CA125, обладают низкой чувствительностью в ранней диагностике рака желудка [19]. Кроме того, CA50 имеет ограниченную диагностическую ценность [20]. В своих исследованиях S. Ning и др. изучали возможности повышения точности диагностики рака желудка посредством комбинированного анализа нескольких серологических опухолевых маркеров. Установлено, что совместное определение CEA, CA19-9, CA72-4 в сочетании с тимидинкиназой 1 (TK1), биомаркером пролиферации клеток, существенно повышает чувствительность и специфичность выявления рака желудка по сравнению с использованием отдельных биомаркеров [21]. В недавнем исследовании Li J. была предложена диагностическая модель для раннего выявления рака желудка. Модель основана на уровнях CEA, CA72-4 и трёх воспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкина (IL)-6 и IL-8.

В ходе валидационного исследования модель продемонстрировала высокую эффективность в дифференциации между здоровыми испытуемыми, лицами с атипичной гиперплазией слизистой оболочки желудка, пациентами с ранней стадией РЖ и пациентами с запущенной стадией РЖ [22]. В исследовании рака желудка, опубликованном М. Kanda в 2015 году, была выявлена повышенная экспрессия ряда генов. Такие гены, как хрг, интерферон-индуцированный трансмембранный белок 1 (iftim1), матриксная металлопротеиназа-9 (mmp-9), ген, трансформирующий опухоль гипофиза-1 (pttg1) и stc1, могут быть использованы в качестве биомаркеров для ранней диагностики заболевания [23].

В настоящей обзорной статье также освещаются многообещающие направления исследований биомаркеров рака желудка, базирующиеся на различных молекулярно-генетических характеристиках (таблица 1). Проведена классификация этих биомаркеров в соответствии с их функцией в ранней диагностике заболевания, прогнозировании рецидива и оценке эффективности химиотерапии.

Существуют также исследования казахстанских ученых, посвященные биомаркерам двухнитевых разрывов ДНК при раке желудка, таким как  $\gamma$ -H2AX и 53BP1, которые обладают репарационной активностью [46]. Эти маркеры имеют клиническое значение и могут быть использованы в качестве диагностического инструмента в рамках персонализированной медицины.

Биомаркеры рака желудка играют важную роль в персонализированном лечении, что позволяет более точно подбирать терапию и прогнозировать результат. Однако на данный момент многие из них находятся на стадии клинических исследований. В будущем биомаркеры могут быть интегрированы в клиническую практику, помогая врачам не только улучшить результаты лечения, но и выбирать наиболее эффективные методы терапии, минимизируя побочные эффекты.

Прогнозирование на основе биомаркеров поможет выявить пациентов с высоким риском рецидива, а также подобрать индивидуальную терапевтическую эффективность, что имеет большое значение для определения выживаемости и качества жизни пациентов с раком желудка. В исследовании D. Wu и соавт. был выявлен повышенный уровень белков IFNGR1, TNFRSF19L, GHR, SLAMF8, FR-бета и интегрин альфа 5 в сыворотке крови у пациентов с раком желудка. Это открытие указывает на перспективность использования указанных белков в качестве новых биомаркеров для раннего выявления и прогнозирования течения заболевания рака желудка [47].

Согласно исследованиям W. Ноу и др., уровень экспрессии белка CD44 может служить независимым прогностическим маркером при раке желудка. Этот белок коррелирует с наличием иммунной инфильтрации в опухолевой ткани и демонстрирует повышенную активность у пациентов с данным заболеванием [48].

В работе проф. X. Zhou и др. было установлено, что присутствие piR-1245 в желудочном соке может служить перспективным биологическим маркером для диагностики и прогнозирования рака желудка [49].

**Таблица 1 – Актуальные вопросы применения молекулярных маркеров в диагностике, прогнозировании течения и ответа на терапию рака желудка (адаптировано из статьи [4])**

Биологический маркер	Изменение	Клиническая цель	Метод обнаружения	Ссылка
Гены, связанные с метастазами				
<i>Факторы роста</i>				
HER2 – Ген, кодирующий рецептор, связанный с ростом клеток.	Сверхэкспрессия	Диагностический / прогностический	Ткань	[24]
FGFR – Фактор роста фибробластов, участвующий в клеточной пролиферации и дифференцировке.				[25]
PI3K/Akt/mTOR (PIK3CA) – Ген, кодирующий субъединицу, участвующую в пути передачи сигнала, способствующего клеточному росту.				[26]
MET – Ген, кодирующий рецептор, связанный с ростом и метастазами.				[27]
VEGF (VEGF-2) – Вазоэндотелиальный фактор роста, участвующий в ангиогенезе.				[28]
VEGF-D) – Вазоэндотелиальный фактор роста, участвующий в ангиогенезе.				[29]
<i>Регулирование клеточного цикла</i>				
TP53 – Ген, кодирующий белок, участвующий в контроле клеточного цикла.	Мутация	Диагностический	Ткань	[30]
<i>Молекула адгезии</i>				
Е-кадгерин (CDH1) – Молекула адгезии, участвующая в межклеточной связи.	Мутация/эпигенетическое изменение	Диагностический/прогностический	Ткань/крови	[31]
<i>Иммунная контрольно-пропускная точка</i>				
PD-L1 – Иммунная контрольно-пропускная точка, которая регулирует иммунный ответ.	Мутация	Прогностический/терапевтический	Ткань	[32]
<i>Эпигенетические изменения</i>				
CDH1, CHFR, DAPK, GSTP1, p15, p16, RARβ, RASSF1A, RUNX3, TFPI2 – Группы генов, изменения в метилировании которых связаны с раком.	Гиперметилирование	Диагностика	Ткань	[33]
<i>Генетический полиморфизм</i>				
IL1-β, IL-1RN, CD44	СНП	Прогностический	Ткань	[34]
TP53, SYNE1, CSMD3, LRP1B, CDH1, PIK3CA, ARID1A, PKHD, KRAS, JAK2, CD274, PDCD1LG2 – Вариации в ДНК, влияющие на предрасположенность к заболеваниям.	Копировать вариации/мутации чисел	Диагностический/прогностический/терапевтический	Ткань	[35]
<i>Циркулирующие опухолевые клетки</i>				
CD44, N-кадгерин, виментин – Клетки, выделяющиеся в кровь из опухоли.	Сверхэкспрессия	Диагностический/терапевтический	Кровь	[36]
рап-СК, Е-кадгерин	Уменьшенное выражение	Процесс ЕМТ	Кровь	[37]
ЕЕ2 – Эстроген, который может влиять на рост опухолей.	Сверхэкспрессия	Терапевтический	Кровь	[38]
<i>Специфический биомаркер для желудка</i>				
ADAM23, GDNF, MINT25, MLF1, PRDM5, RORA – Гены, связанные с раком желудка.	Гиперметилирование	Диагностический	Желудочный промывание желудка	[39]
BARHL2 – Гены, связанные с раком желудка.	Гиперметилирование	Диагностический/терапевтический	Желудочный промывка/сок	[40]
PVT1	Регулируется	Диагностический/прогностический	Желудочный сок	[41]
miR-421, miR-21, miR-106a, miR-129 - МикроРНК, участвующие в регуляции генов.	Регулируется	Диагностический	Желудочный сок	[42]
KagA	Регулируется	Диагностический	Ткань	[43]
VAK	Регулируется	Диагностический	Ткань	[44]
Гастрокин 1 – Белок, связанный с регуляцией пищеварительных процессов.	Деактивация	Прогностический	Ткань	[45]

Исследование J. Ji и др. продемонстрировало повышенную экспрессию KK-LC-1 в тканях больных раком желудка по сравнению с нормальными тканями. Кроме того, установлена корреляция между более высокой экспрессией KK-LC-1 и более продолжительной выживаемостью пациентов с раком желудка. Данные результаты указывают на потенциальную ценность KK-LC-1 в качестве биомаркера, позволяющего прогнозировать благоприятный исход у пациентов с раком желудка [50].

Концентрации circERBB2 в предоперационных образцах плазмы можно рассматривать как неинвазив-

ный прогностический биомаркер рака желудка. Кроме того, мониторинг послеоперационных концентраций circERBB2 в плазме может быть полезен для выявления рецидивов рака желудка [51].

Недавние исследования в Китае показали тесную корреляцию между высоким уровнем экспрессии гена COMMD10 и неблагоприятным прогнозом для пациентов, страдающих желудочно-кишечным раком. Функциональная активность COMMD10 связана с модификацией мРНК N6-метиладенозина (m6A) и играет важную роль в процессах иммунной инфильтрации опухоли рака желудка [52].

Исследование, проведенное W. Gu с соавт., установило наличие корреляции между уровнем экспрессии гена ITGB1 и активностью сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина при раке желудка. Анализ данных из когорт TCGA-STAD/ACRG/GSE15459 показал положительную связь между экспрессией ITGB1 и факторами, ингибирующими иммунный ответ, а также отрицательную связь с факторами, активирующими иммунный ответ. Таким образом, ITGB1 влияет на прогноз заболевания у пациентов с раком желудка и играет ключевую роль в подавлении иммунного ответа [53].

**Обсуждение:** В текущем обзоре рассматриваются наиболее часто используемые онкологические маркеры, включая CEA, CA, такие как CA19-9, CA72-4, CA125, CA24-2, CA50, пепсиноген и AFP. Согласно рекомендациям ASCO, ESMO и NCCN, проведение жидкостной биопсии допустимо исключительно в случаях, когда забор ткани опухоли невозможен или полученный образец недостаточен для анализа.

Следует отметить, что современная научная литература предлагает классификацию рака желудка на основе проекта TCGA, которая основана на анализе генетических и эпигенетических изменений.

Несмотря на то, что ряд исследователей подтвердили эффективность стандартных серологических методов диагностики онкомаркеров в выявлении и оценке риска рецидива рака желудка, ограниченная специфичность и чувствительность этих молекулярных маркеров не позволяют использовать их для ранней диагностики заболевания.

В данной обзорной статье также представлены перспективные направления исследований биомаркеров рака желудка, основанные на различных молекулярно-генетических характеристиках. Проведена классификация этих биомаркеров в зависимости от их функции в ранней диагностике заболевания, прогнозировании рецидива и оценке эффективности химиотерапии.

Биомаркеры рака желудка играют существенную роль в постановке диагноза, прогнозировании исхода заболевания и мониторинге его течения, а также в разработке более действенных методов лечения. В силу часто бессимптомного характера рака желудка на ранних стадиях, его диагностика представляет значительную сложность. Использование биомаркеров открывает новые возможности для повышения точности диагностики и своевременного выявления данного заболевания.

В будущем, новые молекулярные маркеры могут существенно изменить подход к лечению и мониторингу рака желудка, обеспечивая более индивидуализированные стратегии лечения.

**Заключение:** Рак желудка продолжает оставаться одной из главных причин смертности от злокачественных новообразований во всём мире. Высокий уровень летальности обусловлен запоздалой диагностикой, когда терапевтические возможности ограничены. Существующие биомаркеры для диагностики и прогнозирования течения заболевания обладают недостаточной чувствительностью и специфичностью. В настоящее время диагностика основана исключительно на инвазивных процедурах, таких как эндоскопия

верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Поэтому современные исследования рака желудка сосредоточены на выявлении и валидации неинвазивных биомаркеров, выделяемых опухолевыми тканями в биологические жидкости организма. Однако многие из этих биомаркеры обнаруживаются на поздних стадиях заболевания и непригодны для ранней диагностики. Для повышения чувствительности и расширения спектра применения биомаркеров в целях ранней диагностики и прогнозирования эффективности лечения необходимы дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию лабораторных методов.

#### Список использованных источников:

1. Morgan E, Arnold M, Camargo M.C., Gini A., Kunzmann A.T., Matsuda T., Meheus F., Verhoeven R.H.A., Vignat J., Laversanne M., Ferlay J., Soerjomataram I. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study // *E Clin Med.* – 2022. – Vol. 47. – P. 101404. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101404>
2. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.J., van Grieken N.C., Lordick F. Gastric cancer // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396(10251). – P. 635–648. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
3. Xu Y., Zhang P., Zhang K., Huang C. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer // *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer.* – 2021. – Vol. 1876(2). P. 188634. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188634>
4. Matsuoka T., Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24. – P. 2818–2832. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2818>
5. Tsai M.M., Wang C.S., Tsai C.Y., Huang H.W., Chi H.C., Lin Y.H., Lu P.H., Lin K.H. Potential Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Targets of MicroRNAs in Human Gastric Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17(6). – P. 945. <https://doi.org/10.3390/ijms17060945>
6. Tong W., Ye F., He L., Cui M., Hu Y., Li W., Jiang J., Zhang D.Y., Suo J. Serum biomarker panels for diagnosis of gastric cancer // *Onco Targets Ther.* – 2016. – Vol. 9. – P. 2455–2463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101834>
7. Li T.T., Liu H., Yu J., Shi G.Y., Zhao L.Y., Li G.X. Prognostic and predictive blood biomarkers in gastric cancer and the potential application of circulating tumor cells // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24(21). – P. 2236–2246. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i21.2236>
8. Merker J.D., Oxnard G.R., Compton C., Diehn M., Hurley P., Lazar A.J., Lindeman N., Lockwood C.M., Rai A.J., Schilsky R.L., Tsimberidou A.M., Vasalos P., Billman B.L., Oliver T.K., Bruinooge S.S., Hayes D.F., Turner N.C. Circulating tumor DNA analysis in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Joint Review // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36(16). – P. 1631–1641. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.8671>
9. Fernández-Lázaro D., Hernández J.L.G., García A.C., Castillo A.C.D., Hueso M.V., Cruz-Hernández J.J. Promises and pitfalls of using liquid biopsy for precision medicine // *Cancer Res.* – 2019. – Vol. 79(11). – P. 2798–2804. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3402>
10. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // *Nature.* – 2014. – Vol. 513. – P. 202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>
11. Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., Liu J., Yue Y.G., Wang J., Yu K., Ye X.S., Do I.G., Liu S., Gong L., Fu J., Jin J.G., Choi M.G., Sohn T.S., Lee J.H., Bae J.M., Kim S.T., Park S.H., Sohn I., Jung S.H., Tan P., Chen R., Hardwick J., Kang W.K., Ayers M., Hongyue D., Reinhard C., Loboda A., Kim S., Aggarwal A. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21. – P. 449–456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>
12. Katona B.W., Rustgi A.K. Gastric Cancer Genomics: Advances and Future Directions // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 3. – P. 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.01.003>
13. Chivu-Economescu M., Matei L., Necula L.G., Dragu D.L., Bleotu C., Diaconu C.C. New therapeutic options opened by the molecular classification of gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1942–1961. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i18.1942>
14. Shimada H., Noie T., Ohashi M., Oba K., Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association // *Gastric Cancer.* – 2014. – Vol. 17. – P. 26–33. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0259-5>

15. Qian C., Ju S., Qi J., Zhao J., Shen X., Jing R., Yu J., Li L., Shi Y., Zhang L., Wang Z., Cong H. Alu-based cell-free DNA: a novel biomarker for screening of gastric cancer // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 8. – P. 54037-54045. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11079>
16. Kotzev A.I., Draganov P.V. Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen 72-4 in Gastric Cancer: Is the Old Band Still Playing? // *Gastrointest. Tumors*. – 2018. – Vol. 5. – P. 1-13. <https://doi.org/10.1159/000488240>
17. Kim J.H., Jun K.H., Jung H., Park I.S., Chin H.M. Prognostic Value of Preoperative Serum Levels of Five Tumor Markers (Carcinoembryonic Antigen, CA19-9, Alpha-fetoprotein, CA72-4, and CA125) in Gastric Cancer // *Hepatogastroenterology*. – 2014. – Vol. 61(131). – P. 863-869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176088/>
18. Dolscheid-Pommerich R.C., Manekeller S., Walgenbach-Brünagel G., Kalff J.C., Hartmann G., Wagner B.S., Holdenrieder S. Clinical Performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in Gastrointestinal Cancer Using LOCI™-based Assays // *Anticancer Res*. – 2017. – Vol. 37. – P. 353-359. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11329>
19. Feng F., Tian Y., Xu G., Liu Z., Liu S., Zheng G., Guo M., Lian X., Fan D., Zhang H. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer // *BMC Cancer*. – 2017. – Vol. 17. – P. 737. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19712>
20. Tian S.B., Yu J.C., Kang W.M., Ma Z.Q., Ye X., Cao Z.J., Yan C. Combined detection of CEA, CA 19-9, CA 242 and CA 50 in the diagnosis and prognosis of resectable gastric cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev*. – 2014. – Vol. 15. – P. 6295-6300. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.15.6295>
21. Ning S., Wei W., Li J., Hou B., Zhong J., Xie Y., Liu H., Mo X., Chen J., Zhang L. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric and colorectal cancer patients // *J. Cancer*. – 2018. – Vol. 9. – P. 494-501. <https://doi.org/10.7150/jca.21562>
22. Li J., Xu L., Run Z.C., Feng W., Liu W., Zhang P.J., Li Z. Multiple cytokine profiling in serum for early detection of gastric cancer // *World J. Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 24. – P. 2269-2278. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i20.304>
23. Kanda M., Kodera Y. Recent advances in the molecular diagnostics of gastric cancer // *World J. Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 21. – P. 9838-9852. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i34.9838>
24. Janjigian Y.Y., Werner D., Pauligk C., Steinmetz K., Kelsen D.P., Jäger E., Altmannberger H.M., Robinson E., Tafel L.J., Tang L.H. Prognosis of metastatic gastric and gastroesophageal junction cancer by HER2 status: a European and USA International collaborative analysis // *Ann Oncol*. – 2012. – Vol. 23. – P. 2656-2662. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds104>
25. Womack C. FGFR2, HER2 and cMet in gastric adenocarcinoma: detection, prognostic significance and assessment of downstream pathway activation // *Virchows Arch*. – 2014. – Vol. 464. – P. 145-156. <https://doi.org/10.1007/s00428-013-1517-y>
26. Ito C., Nishizuka S.S., Ishida K., Uesugi N., Sugai T., Tamura G., Koeda K., Sasaki A. Analysis of PIK3CA mutations and PI3K pathway proteins in advanced gastric cancer // *J. Surg. Res*. – 2017. – Vol. 212. – P. 195-204. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.01.018>
27. Nagatsuma A.K., Aizawa M., Kuwata T., Doi T., Ohtsu A., Fujii H., Ochiai A. Expression profiles of HER2, EGFR, MET and FGFR2 in a large cohort of patients with gastric adenocarcinoma // *Gastric Cancer*. – 2015. – Vol. 18. – P. 227-238. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0360-4>
28. Fuse, N., Kuboki, Y., Kuwata, T., Nishina, T., Kadowaki, S., Shinozaki, E., Machida, N., Yuki, S., Ooki, A., Kajiuira, S., Kimura, T., Yamanaka, T., Shitara, K., Nagatsuma, A. K., Yoshino, T., Ochiai, A., & Ohtsu, A. Prognostic impact of HER2, EGFR, and c-MET status on overall survival of advanced gastric cancer patients // *Gastric Cancer*. – 2016. – Vol. 19(1). – P. 183-191. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0471-6>
29. Tabernero J., Hozak R.R., Yoshino T., Cohn A.L., Obermannova R., Bodoky G., Garcia-Carbonero R., Ciuleanu T.E., Portnoy D.C., Prausová J. Analysis of angiogenesis biomarkers for ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer from RAISE, a global, randomized, double-blind, phase III study // *Ann. Oncol*. – 2018. – Vol. 29. – P. 602-609. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy461>
30. Li-Chang H.H., Kasaiian K., Ng Y., Lum A., Kong E., Lim H., Jones S.J., Huntsman D.G., Schaeffer D.F., Yip S. Retrospective review using targeted deep sequencing reveals mutational differences between gastroesophageal junction and gastric carcinomas // *BMC Cancer*. – 2015. – Vol. 6. – P. 15-32. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1021-7>
31. Wen J., Zheng T., Hu K., Zhu C., Guo L., Ye G. Promoter methylation of tumor-related genes as a potential biomarker using blood samples for gastric cancer detection // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 77783-77793. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20782>
32. Crea F.G., Hebbbar M., Ilie S.M., Bacinschi X.E., Trifanescu O.G., Botnariuc I., Anghel R.M. Current Targeted Therapies in HER2-Positive Gastric Adenocarcinoma // *Cancer Biother Radiopharm*. – 2017. – Vol. 32. – P. 351-363. <https://doi.org/10.1089/cbr.2017.2249>
33. Ding Y., Lian H.F., Du Y. Clinicopathological significance of CHFR promoter methylation in gastric cancer: a meta-analysis // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 9. – P. 10083-10090. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23394>
34. DriciAel-M., Moulessehou S., Tifrit A., Diaf M., Turki D.K., Bachir M., Tou A. Effect of IL-1 $\beta$  and IL-1RN polymorphisms in carcinogenesis of the gastric mucosa in patients infected with *Helicobacter pylori* in Algeria // *Libyan J. Med*. – 2016. – Vol. 11. – P. 31576. <https://doi.org/10.1177/1479972307087190>
35. Kuboki Y., Yamashita S., Niwa T., Ushijima T., Nagatsuma A., Kuwata T., Yoshino T., Doi T., Ochiai A., Ohtsu A. Comprehensive analyses using next-generation sequencing and immunohistochemistry enable precise treatment in advanced gastric cancer // *Ann. Oncol*. – 2016. – Vol. 27. – P. 127-133. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv508>
36. Huang X., Gao P., Sun J., Chen X., Song Y., Zhao J., Xu H., Wang Z. Clinicopathological and prognostic significance of circulating tumor cells in patients with gastric cancer: a meta-analysis // *Int. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 136. – P. 21-33. <https://doi.org/10.1002/ijc.28954>
37. Shu X., Liu H., Pan Y., Sun L., Yu L., Sun L., Yang Z., Ran Y. Distinct biological characterization of the CD44 and CD90 phenotypes of cancer stem cells in gastric cancer cell lines // *Mol. Cell. Biochem*. – 2019. – Vol. 459(1-2). – P. 35-47. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03548-1>
38. Mishima Y., Matsusaka S., Chin K., Mikuniya M., Minowa S., Takayama T., Shibata H., Kuniyoshi R., Ogura M., Terui Y. Detection of HER2 Amplification in Circulating Tumor Cells of HER2-Negative Gastric Cancer Patients // *Target Oncol*. – 2017. – Vol. 12. – P. 341-351. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0493-6>
39. Yamanoi K., Arai E., Tian Y., Takahashi Y., Miyata S., Sasaki H., Chiwaki F., Ichikawa H., Sakamoto H., Kushima R., Katai H., Yoshida T., Sakamoto M., Kanai Y. Epigenetic clustering of gastric carcinomas based on DNA methylation profiles at the precancerous stage: its correlation with tumor aggressiveness and patient outcome // *Carcinogenesis*. – 2015. – Vol. 36(5). – P. 509-520. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgv013>
40. Yamamoto H., Watanabe Y., Oikawa R., Morita R., Yoshida Y., Maehata T., Yasuda H., Itoh F. BARHL2 Methylation Using Gastric Wash DNA or Gastric Juice Exosomal DNA is a Useful Marker For Early Detection of Gastric Cancer in an H. pylori-Independent Manner // *Clin. Transl. Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 7. – P. 184. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i14.3927>
41. Yuan C.L., Li H., Zhu L., Liu Z., Zhou J., Shu Y. Aberrant expression of long noncoding RNA PVT1 and its diagnostic and prognostic significance in patients with gastric cancer // *Neoplasma*. – 2016. – Vol. 63. – P. 442-449. [https://doi.org/10.4149/314\\_150825N45](https://doi.org/10.4149/314_150825N45)
42. Virgilio E., Giarnieri E., Giovagnoli M.R., Montagnini M., Proietti A., D'Urso R., Mercantini P., Balducci G., Cavallini M. Gastric Juice MicroRNAs as Potential Biomarkers for Screening Gastric Cancer: A Systematic Review // *Anticancer Res*. – 2018. – Vol. 38. – P. 613-616. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12265>
43. Saju P., Murata-Kamiya N., Hayashi T., Senda Y., Nagase L., Noda S., Matsusaka K., Funata S., Kunita A., Urabe M. Host SHP1 phosphatase antagonizes *Helicobacter pylori* CagA and can be downregulated by Epstein-Barr virus // *Nat. Microbiol*. – 2016. – Vol. 1. – P. 16026. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.26>
44. Pormohammad A., Ghotaslou R., Leylabadlo H.E., Nasiri M.J., Dabiri H., Hashemi A. Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis // *Microb. Pathog*. – 2018. – Vol. 118. – P. 214-219. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.03.004>
45. Altieri F., Di Stadio C.S., Federico A., Miselli G., De Palma M., Rippa E., Arcari P. Epigenetic alterations of gastrosone 1 gene expression in gastric cancer // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – P. 16899-16911. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14817>
46. Туляева А.Б., Изтлеуов Е.М., Койшыбаев А.К., Айтмагнбет П.А., Иманбаев Н.М., Журабекова Г.А., Батырова Г.А., Жолмухамедова Д.А., Кереева Н.М., Айтмагаметова М.А. Разрывы и репарация ДНК в лимфоцитах как диагностический маркер у пациентов с раком желудка // *Онкология и Радиология Казахстана*. – 2024. – №1 (71). – С. 35-39 [Tulyaeva A.B., Iztleuov E.M., Koishybaev A.K., Aitmagambet P.A., Imanbayev N.M., Zhurabekova G.A., Batyrova G.A., Zholmukhamedova D.A., Kereeva N.M., Aitmagambetova M.A. DNA breaks and repair in lymphocytes as a diagnostic marker in patients with gastric cancer // *Oncology and Radiology of Kazakhstan*. – 2024. – No. 1 (71). – P. 35-39 (in Russ.)]. <https://ojs.oncojournal.kz/index.php/oncol-and-radiol-of-kazakhstan/article/view/242/89>
47. Wu D., Zhang P., Ma J., Xu J., Yang L., Xu W., Que H., Chen M., Xu H. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer // *Cancer Med*. – 2019. – Vol. 8(4). – P. 1576-1583. <https://doi.org/10.1002/cam4.2055>

48. Hou W., Kong L., Hou Z., Ji H. CD44 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancer // *BMC Med. Genomics*. – 2022. – Vol. 15(1). – P. 225. <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01383-w>

49. Zhou X., Liu J., Meng A., Zhang L., Wang M., Fan H., Peng W., Lu J. Gastric juice piR-1245: A promising prognostic biomarker for gastric cancer // *J. Clin. Lab. Anal.* – 2020. – Vol. 34(4). – Art. No. e23131. <https://doi.org/10.1002/jcla.23131>

50. Ji J., Chen J., Wang A., Zhang W., Ju H., Liu Y., Li L. KK-LC-1 may be an effective prognostic biomarker for gastric cancer // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21(1). – P. 267. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-07974-7>

51. Nanishi K., Konishi H., Shoda K., Arita T., Kosuga T., Komatsu S., Shiozaki A., Kubota T., Fujiwara H., Okamoto K., Ichikawa D., Otsuji E. Circulating circERBB2 as a potential prognostic biomarker for gastric cancer: An investigative study // *Cancer Sci*. – 2020. – Vol. 111(11). – P. 4177-4186. <https://doi.org/10.1111/cas.14645>

52. Zhao W., Lin J., Cheng S., Li H., Shu Y., Xu C. Comprehensive analysis of COMMD10 as a novel prognostic biomarker for gastric cancer // *Peer J*. – 2023. – Vol. 11. – Art. No. e14645. <https://doi.org/10.7717/peerj.14645>

53. Gu W., Sun H., Zhang M., Mo S., Tan C., Ni S., Yang Z., Wang Y., Sheng W., Wang L. ITGB1 as a prognostic biomarker correlated with immune suppression in gastric cancer // *Cancer Med*. – 2023. – Vol. 12(2). – P. 1520-1531. <https://doi.org/10.1002/cam4.5042>

## АНДАТПА

# АСҚАЗАН ОБЫРЫНА ТЕРАПЕВТІК ТӘСІЛДЕРДІ ЕРТЕ АНЫҚТАУ МЕН БОЛЖАУҒА АРНАЛҒАН ЖАҢА БИОМАРКЕРЛЕР: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

**М.А. Айтмағамбетова<sup>1</sup>, А.Б. Туляева<sup>1</sup>, Н.М. Кереева<sup>1</sup>, С.Ж. Ахметова<sup>1</sup>, А.К. Койшыбаев<sup>1</sup>, Г. Ж. Ессұлтанова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Асқазан обыры гетерогенді ауру болып табылады, оның дамуы генетикалық және жүре пайда болған соматикалық мутациялардың әсерімен байланысты.

Асқазан обырына арналған жоғары сезімталдығы мен ерекшелігі бар оңтайлы диагностикалық маркерлерді бөлу пациенттердің өмір сүру көрсеткіштерін арттыруға мүмкіндік береді және дербес медицинаның дамуына ықпал ететін болады. Клиникалық деректерді біріктіру және геномды кешенді талдау негізінде биомаркерлерді сәйкестендіру диагностиканың нақтылығын, аурудың ағымын болжауды, қайталану қаупін және терапияға реакцияны айтарлықтай жақсартуы мүмкін. Бұл жұмыста асқазан обырын ерте диагностикалау және әртүрлі емдеу әдістерінің тиімділігін болжау үшін пайдаланылуы мүмкін перспективалық биологиялық маркерлер қарастырылады.

**Зерттеудің мақсаты** – асқазанның қатерлі ісіктеріне қатысты диагностикалық және болжамдық құндылығы бар жаңа және таяуда әзірленген биомаркерлерді анықтау мақсатында қазіргі заманғы ғылыми әдебиетке талдау жүргізу.

**Әдістері:** Осы шолуда PubMed және Google Scholar дерекқорларын пайдалана отырып, медициналық әдебиетте электрондық іздеу пайдаланылды. Іздестіру «биомаркер», «асқазан обыры», «ерте анықтау», «диагностика», «болжам» деген негізгі сөздер бойынша жүргізілді. Шолуға ағылшын және орыс тіліндегі ашық қолжетімді, асқазан обыры ағымын ерте диагностикалау мен болжауда биомаркерлердің ролін зерттеуге арналған толық мәтінді жарияланымдар енгізілді. Олар соңғы он жылда жарияланды. Адамдарда жүргізілмеген жеке бақылаулар, хат алмасу, хаттар мен зерттеулер туралы есептер шолуға енгізілмеген.

**Нәтижелері:** Жүргізілген зерттеулер барысында асқазан обыры ағымын диагностикалау және болжау үшін қолда бар биомаркерлердің жеткіліксіз дәлдігі бар екені анықталды. Ауруды жіктеудің қазіргі заманғы тәсілі шеңберінде жаңа молекулалық түр ұсынылды: Эпштейн-Барр (EBV) вирусын жұқтырған ісіктер, микрожүйе тұрақсыздығы бар ісіктер (MSI), геномдық тұрақты ісіктер (GS) және хромосомдық тұрақсыз ісіктер (CIN).

**Қорытынды:** Асқазан обырын зерттеу жаңа инвазивті емес биомаркерлерді іздеуге және тексеруге бағытталған. Сезімталдықты арттыру және биомаркерлерді қолдану саласын кеңейту үшін ерте диагностикалау және емдеу тиімділігін болжау мақсатында қосымша зерттеулер қажет.

**Түйінді сөздер:** биомаркер, асқазан обыры, ерте анықтау, диагностика, болжам.

## ABSTRACT

# NEW BIOMARKERS FOR EARLY DETECTION AND PROGNOSIS OF THERAPEUTIC APPROACHES TO GASTRIC CANCER: A LITERATURE REVIEW

**M.A. Aitmagambetova<sup>1</sup>, A.B. Tuleayeva<sup>1</sup>, N.M. Kereeva<sup>1</sup>, S.Zh. Akhmetova<sup>1</sup>, A.K. Koishybaev<sup>1</sup>, G.Zh. Essultanova**

<sup>1</sup>West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University NCJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Gastric cancer is a heterogeneous disease whose development is associated with both genetic and acquired somatic mutations. Identifying optimal diagnostic markers for gastric cancer with high sensitivity and specificity will improve patient survival rates and contribute to the advancement of personalized medicine. Identifying biomarkers by integrating clinical data and comprehensive genomic analysis can significantly enhance the accuracy of diagnosis, disease progression prediction, recurrence risk assessment, and treatment response. This work discusses promising biological markers that may be used for early diagnosis of gastric cancer and predicting the effectiveness of various treatment methods.

**The purpose was to** analyze current scientific literature to identify new and recently developed biomarkers for diagnostic and prognostic value concerning malignant stomach tumors.

**Methods:** In this review, we searched electronic medical literature in the PubMed and Google Scholar databases. The search utilized keywords: “biomarker,” “gastric cancer,” “early detection,” “diagnosis,” and “prognosis.” Full-text publications in English and Russian, available in open access and focused on the role of biomarkers in early diagnosis and prognosis of gastric cancer, published in the last ten years, were included. Case reports, correspondence, letters, and studies not conducted on humans were excluded from the review.

**Results:** The analysis revealed an insufficient accuracy of existing biomarkers for gastric cancer diagnosis and prognosis. Within the modern approach to disease classification framework, a new molecular type was proposed: tumors infected with the Epstein-Barr virus, tumors with microsatellite instability, genomically stable tumors, and chromosomally unstable tumors.

**Conclusion:** Current research on gastric cancer focuses on identifying and validating new non-invasive biomarkers. Further studies are necessary to enhance sensitivity and broaden the application of these biomarkers for early diagnosis and predicting treatment efficacy.

**Keywords:** Biomarker, gastric cancer, early detection, diagnosis, prognosis.

---

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

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

**Финансирование:** Выполнение исследования было поддержано грантом МОН РК ИРН АР23490776 «Прогностическое значение биомаркеров рака желудка с взаимосвязи с классификацией Lauren».

**Вклад авторов:** вклад в концепцию, научный дизайн – Айтмагамбетова М.А., Туляева А.Б.; исполнение и интерпретация заявленного научного исследования, подготовка рукописи – Айтмагамбетова М.А., Туляева А.Б., Кереева Н.М., Койшыбаев А.К., Ахметова С.Ж., Ессултанова Г.Ж.

**Сведения об авторах:**

**Айтмагамбетова М.А. (корреспондирующий автор)** – PhD, доцент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: inzhumarzhan90@mail.ru, тел.: +77026780057, ORCID ID: 0000-0002-0346-5829;

**Туляева А.Б.** – PhD, доцент кафедры онкологии НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77016599861, e-mail: dekart\_85@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-7149-0121;

**Кереева Н.М.** – к.м.н., доцент кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: Nrgl230777@gmail.com, тел.: +77014536721, ORCID ID: 0000-0001-6205-4029;

**Ахметова С.Ж.** – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: saule\_7018@mail.ru, тел.: +7(775)5696072, ORCID ID: 0000-0001-65087790;

**Койшыбаев А.К.** – Ассоциированный профессор, руководитель кафедры онкологии НАО «ЗКМУ им. М. Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, e-mail: arip\_koish@mail.com, тел.: +77012557968. ORCID ID: 0000-0002-6164-8009;

**Ессултанова Г.Ж.** – PhD докторант 1 года обучения, ассистент кафедры гистологии НАО ЗКМУ им. Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан, тел.: +77021064418, e-mail: Zhumagaliyevna@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-3485-1968.

**Адрес для корреспонденции:** Айтмагамбетова М.А., НАО "ЗКМУ им. М. Оспанова", ул. Маресьева 68, Актобе 030019, Республика Казахстан.

# РОЛЬ МОНОКЛОНАЛЬНОГО В-КЛЕТОЧНОГО ЛИМФОЦИТОЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Т. АУБАКИРОВА<sup>1,2</sup>, С.Т. ГАББАСОВА<sup>2</sup>, И.А. ПЕРОВА<sup>2</sup>,  
К.Т. АЛИМГАЗИЕВА<sup>3</sup>, А.Б. САТБАЛДИЕВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н.Сызганова», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>АО «Казахский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» УОЗ Алматы, Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МБКЛ), введенный Всемирной организацией здравоохранения в 2017 году для классификации некоторых видов заболеваний крови, открывает новые перспективы в классификации, но также поднимает вопросы, требующие дальнейшего изучения. Исследования МБКЛ имеют важное значение для улучшения диагностики и мониторинга, что может способствовать раннему выявлению и предотвращению развития хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ).

**Цель исследования** – оценить иммунофенотипические аспекты моноклонального В-клеточного лимфоцитоза и риск прогрессирования в хронический лимфоцитарный лейкоз.

**Методы:** В ходе анализа научных публикаций были рассмотрены причины возникновения МБКЛ и его связь с ХЛЛ, акцентируя внимание на иммунофенотипических аспектах данных состояний. Исследование литературных данных предоставило информацию о факторах, связанных с прогрессированием МБКЛ в ХЛЛ, включая биомаркеры и клинические характеристики, что позволило более полно оценить риск развития лейкоза у пациентов с МБКЛ.

**Результаты:** Были проанализированы многочисленные исследования, касающиеся связи между МБКЛ и ХЛЛ. Анализ показал, что МБКЛ часто предшествует развитию ХЛЛ, причем клоны МБКЛ могут быть обнаружены за годы до клинического диагноза. Это подтверждает гипотезу о том, что МБКЛ может служить ранним биомаркером для выявления риска развития.

Различные исследования подчеркивают значительные этнические и географические различия в распространенности и прогрессировании МБКЛ и ХЛЛ. Эти различия могут быть связаны с эпигенетическими факторами, иммуноглобулиновыми перестройками и другими генетическими особенностями. Понимание этих различий важно для разработки более точных диагностических и прогностических подходов, которые учитывают индивидуальные и популяционные особенности пациентов.

**Заключение:** Проведенный анализ показывает, что дальнейшее изучение связи между МБКЛ и ХЛЛ, а также внедрение программ скрининга для раннего выявления МБКЛ могут существенно улучшить прогноз и здоровье пациентов в Казахстане.

Результаты обзора подчеркивают важность ранней диагностики и индивидуального подхода к лечению. Это поможет предотвратить прогрессирование МБКЛ в ХЛЛ и повысить качество медицинского обслуживания в нашей стране.

**Ключевые слова:** моноклональный В-клеточный лимфоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, иммунофенотип, риск развития, проточная цитометрия.

**Введение:** В последние годы широкое распространение 10 цветных (многоцветных) панелей для измерения клеток крови, благодаря прогрессу проточной цитометрии, позволяет обнаруживать у здоровых людей очень низкие уровни моноклональных В-лимфоцитов в крови, которые иммунофенотипически похожи на клетки хронического лимфоцитарного лейкоза. В результате врачи общей практики и даже специалисты, не специализирующиеся в гематологии, могут столкнуться с пациентами, у которых наблюдается небольшое увеличение количества лимфоцитов в крови, состоящих из аномальных клонов В-клеток, но при этом отсутствуют диагностические критерии хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) [1, 2].

Термин «моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МБКЛ)» был введен Всемирной организацией здравоохранения в 2017 году для описания определенных состояний в области онкогематологии. Он улуч-

шил понимание хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ), но также вызвал новые вопросы, на которые пока нет ответов [3].

МБКЛ определяется концентрацией моноклональных В-клеток в периферической крови менее  $5 \times 10^9/\text{л}$  при отсутствии признаков лимфопролиферативных заболеваний, таких как лимфаденопатия, органомегалия или экстрамедуллярное поражение [4].

Примерно в 75% случаев иммунофенотипический профиль клональной В-клеточной экспансии накладывается на иммунофенотипический профиль ХЛЛ с коэкспрессией CD19, CD5, CD23 и низкими уровнями (dim) CD20 и поверхностных иммуноглобулинов с ограничением легкой цепи (“ХЛЛ-подобный”). В других случаях возможна коэкспрессия CD19 и CD5, но с яркой CD20 и отсутствием CD23 (“атипичный ХЛЛ-тип”), в то время как другие CD5-негативные, с умеренной или яркой экспрессией поверхностных иммуноглобулинов (“не ХЛЛ-тип”) [2-4].

Помимо иммунофенотипического профиля, ключевое различие основано на количестве В-клеток, что дополнительно стратифицирует категорию МБКЛ на низкое количество ( $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) или высокое количество ( $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) МБКЛ. Данные, полученные в результате мета-анализа, собиравшего информацию из серий МБКЛ по всему миру, четко задокументировали бимодальное распределение случаев МБКЛ на основе абсолютного количества В-клеток [5]. В случаях, выявленных в ходе популяционных скрининговых исследований, количество клональных В-клеток составляло от 0,1 до 10 В-клеток на мкл (при медиане 1 клетка на мкл), в то время как в случаях МБКЛ, выявленных при рутинном обследовании на лимфоцитоз, среднее количество В-клеток составляло  $2,9 \times 10^9/\text{л}$  и варьировалось от 0,5 до  $5,0 \times 10^9/\text{л}$ . Очень немногие случаи были промежуточными, поддерживая принятый в настоящее время порог.

Это различие нетривиально, учитывая, что клинические и биологические особенности и риск прогрессирования до полномасштабной ХЛЛ у этих двух состояний сильно различаются.

В целом, МБКЛ встречается чаще с возрастом, будучи незначительным в возрасте до 40 лет и присутствуя примерно у 10% всех лиц старше этого возраста, достигая максимума  $>50\%$  среди лиц старше 90 лет [6-8].

Таким образом, эти данные подтверждают важность продолжения изучения МБКЛ, ведь его распространенность увеличивается с возрастом и может указывать на предшествующую стадию таких серьезных заболеваний, как ХЛЛ. Более глубокий анализ МБКЛ способен усовершенствовать методы диагностики и мониторинга, что, в свою очередь, приведет к более раннему обнаружению и потенциально, к предотвращению развития заболевания. Также, детальное изучение иммунофенотипических характеристик МБКЛ даст гематологам дополнительные средства для эффективного контроля над состоянием пациентов, повышая вероятность точного прогнозирования и разработки нацеленных методов лечения.

**Цель исследования** – оценить иммунофенотипические аспекты моноклонального В-клеточного лимфоцитоза и риск прогрессирования в хронический лимфоцитарный лейкоз.

**Материалы и методы:** В ходе анализа научных публикаций были рассмотрены причины возникновения моноклонального В-клеточного лимфоцитоза и его связь с хроническим лимфоцитарным лейкозом, акцентируя внимание на иммунофенотипических аспектах данных состояний. Для обзора использовались актуальные исследования, опубликованные в рецензируемых научных журналах с 2010 года по настоящее время.

В рамках данного обзора была проведена сравнительная оценка иммунофенотипических профилей моноклональных В-клеток, выявленных у пациентов с МБКЛ и ХЛЛ. Для этого были использованы данные из крупных мета-анализов и обзорных исследований, проведенных в различных регионах мира.

Исследование литературных данных предоставило информацию о факторах, связанных с прогрессированием МБКЛ в ХЛЛ, включая биомаркеры и клинические

характеристики, что позволило более полно оценить риск развития лейкоза у пациентов с МБКЛ.

**Критерии включения источников:**

– Публикации, содержащие эмпирические данные о МБКЛ и ХЛЛ.

– Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах с 2010 года.

– Работы, проведенные на гематологических образцах.

**Критерии исключения источников:**

– Исследования, основанные только на конкретных свидетельствах или кейс-репортах без статистического анализа.

– Публикации без доступа к полному тексту или опубликованные в журналах без научного рецензирования.

– Статьи, не входящие в область клинической медицины или иммунологии, гематологии.

**Результаты:**

МБКЛ с высоким содержанием имеет наибольшую распространенность среди родственников первой степени тяжести пациентов с ХЛЛ и, в отличие от МБКЛ с низким содержанием, имеет мутации IGHV с репертуаром, сходным с ХЛЛ, что указывает на биологическую связь. Однако при обоих типах МБКЛ отмечаются цитогенетические изменения, связанные с ХЛЛ, включая  $\text{del}(13q)$ ,  $+12$  и  $\text{del}(17p)$ , хотя и на более низких уровнях, что позволяет предположить, что эти изменения происходят на ранних этапах клональной эволюции и не являются прогностически значимыми при отсутствии В-клеточного лимфоцитоза [9, 10]. Мы знаем, что практически всем клиническим случаям ХЛЛ предшествует фаза МБКЛ. МБКЛ с высоким содержанием прогрессирует до ХЛЛ со скоростью 1-2% в год, при этом количество клональных В-клеток при презентации является самым большим фактором риска. Это отличается от МБКЛ с низким количеством лимфоцитов, который протекает без явного лимфоцитоза и не требует клинического мониторинга прогрессирования. Кроме того, существуют случаи МБКЛ с фенотипом, отличающимся от ХЛЛ, которые, предположительно, связаны с лимфомой маргинальной зоны. Учитывая, что ХЛЛ-подобные клетки могут быть обнаружены у пациентов без увеличения лимфоузлов ( $<1,5$  см), перенесших лимфаденэктомию по причинам, не связанным с лимфолифферативными заболеваниями, для описания этого феномена предложена третья категория – «узловой эквивалент МБКЛ», отличающийся от полноценной мелкоцитарной лимфомы [11, 12].

Проточная цитометрия является основным методом выявления МБКЛ, поскольку обеспечивает точную идентификацию и различие фенотипов. МБКЛ подразделяется на три фенотипа – ХЛЛ/SLL, атипичный ХЛЛ/SLL и не-ХЛЛ/SLL, исходя из специфических маркеров на поверхности клеток. К таким маркерам относятся CD5, CD19, CD20, CD23, а также иммуноглобулины – либо легкие цепи, либо полные (состоящие из легких и тяжелых цепей). Различие между этими фенотипами крайне важно, поскольку каждый из них может быть связан с развитием разных типов злокачественных лимфоцитарных новообразований [12 -15].



Таблица 1 – Маркеры трех фенотипов МБКЛ на проточной цитометрии [4, 12-15]

Фенотип МБКЛ	CD5	CD19	CD20	CD23	Лёгкие цепи иммуноглобулинов	Процент с фенотипом	Потенциальное злокачественное осложнение
ХЛЛ/SLL MLB	+	+	+ (dim)	+	Ig с легкой цепью, либо +, + (dim), либо –	68-75%	ХЛЛ/ SLL
Атипичный ХЛЛ/ SLL MLB	+	+	+ (яркий)	- или +	Полный Ig, либо + (умеренный), либо + (яркий)	~15%	лимфома мантийных клеток, фолликулярная лимфома
Не-ХЛЛ/SLL MLB	либо – либо + (dim)	+	+	Не прим.	Ig легкой цепи, либо + (умеренный), либо + (яркий)	~14%	лимфома маргинальной зоны селезенки, лимфома селезенки / лейкоз неклассифицируемый

В Таблице 1 представлены маркеры для трех фенотипов МБКЛ. Экспрессия маркеров обозначена следующим образом: (+) для наличия экспрессии (слабой, умеренной или яркой), (–) для её отсутствия, и «не прим.» для случаев, когда данные не применимы. Флуоресцентные зонды используются для определения экспрессии, связываясь с маркерными белками на клетках. Проточная цитометрия, предпочтительно с использованием 6-8 различных флуоресцентных зондов, позволяет выявить это связывание, анализируя около 5 миллионов клеток из крови пациента. В таблице также показан процент случаев каждого фенотипа МБКЛ, которые могут прогрессировать в злокачественные новообразования [4].

Случаи не-ХЛЛ/SLL МБКЛ, где моноклональные В-клетки не экспрессируют CD5, CD23, CD10 или CD103, но демонстрируют высокую экспрессию CD79b и легких цепей иммуноглобулинов, обычно классифициру-

ются как моноклональный В-клеточный лимфоцитоз маргинальной зоны (СВЛ-MZ). Это обозначение применяется, потому что нормальные В-клетки этой зоны также экспрессируют эти маркеры. У людей с СВЛ-MZ часто наблюдаются очень высокие уровни В-клеток в крови ( $>4.0 \times 10^9/\text{л}$ , обычно от  $3.0 \times 10^9/\text{л}$  до  $37.1 \times 10^9/\text{л}$ ) [13]. Эти случаи составляют значительную часть среди не-ХЛЛ/не-СМЛ МБКЛ. Также у этих пациентов часто обнаруживают моноклональную IgM гаммопатию, что означает высокие уровни одного типа антител IgM. Это похоже на макроглобулинемию Вальденстрема и моноклональную гаммопатию IgM неопределенного значения. У таких пациентов выше вероятность развития злокачественных заболеваний, таких как В-клеточные лимфомы маргинальной зоны селезенки, неопределенные лимфомы/лейкозы селезенки, волосатоклеточный лейкоз и, возможно, макроглобулинемиа Вальденстрема [4, 12-15].

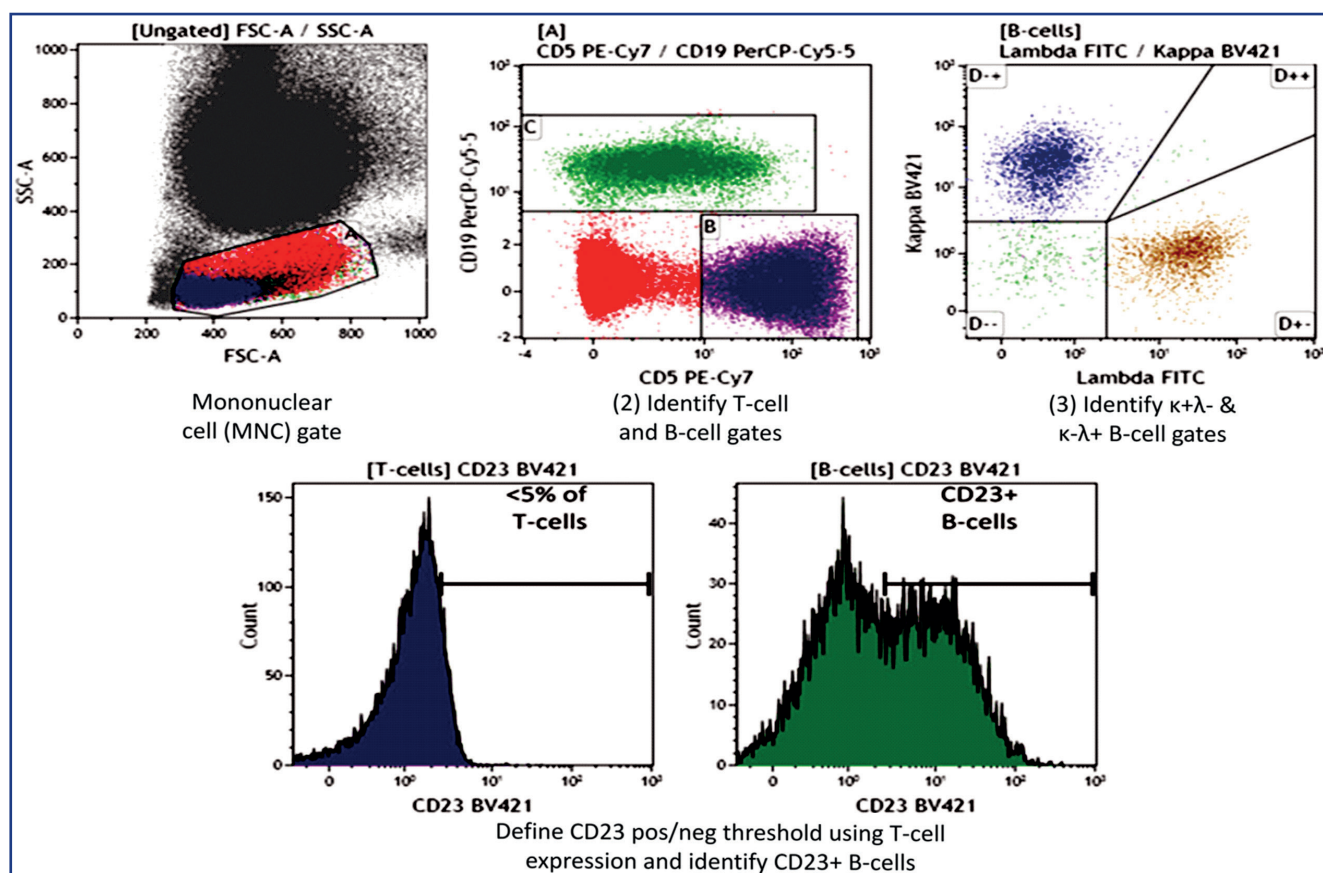


Рисунок 1 – Воспроизводимая диагностика хронического лимфолейкоза с помощью проточной цитометрии: Европейская исследовательская инициатива по ХЛЛ (ERIC) и проект по гармонизации Европейского общества клинического клеточного анализа (ESCCA) [19]

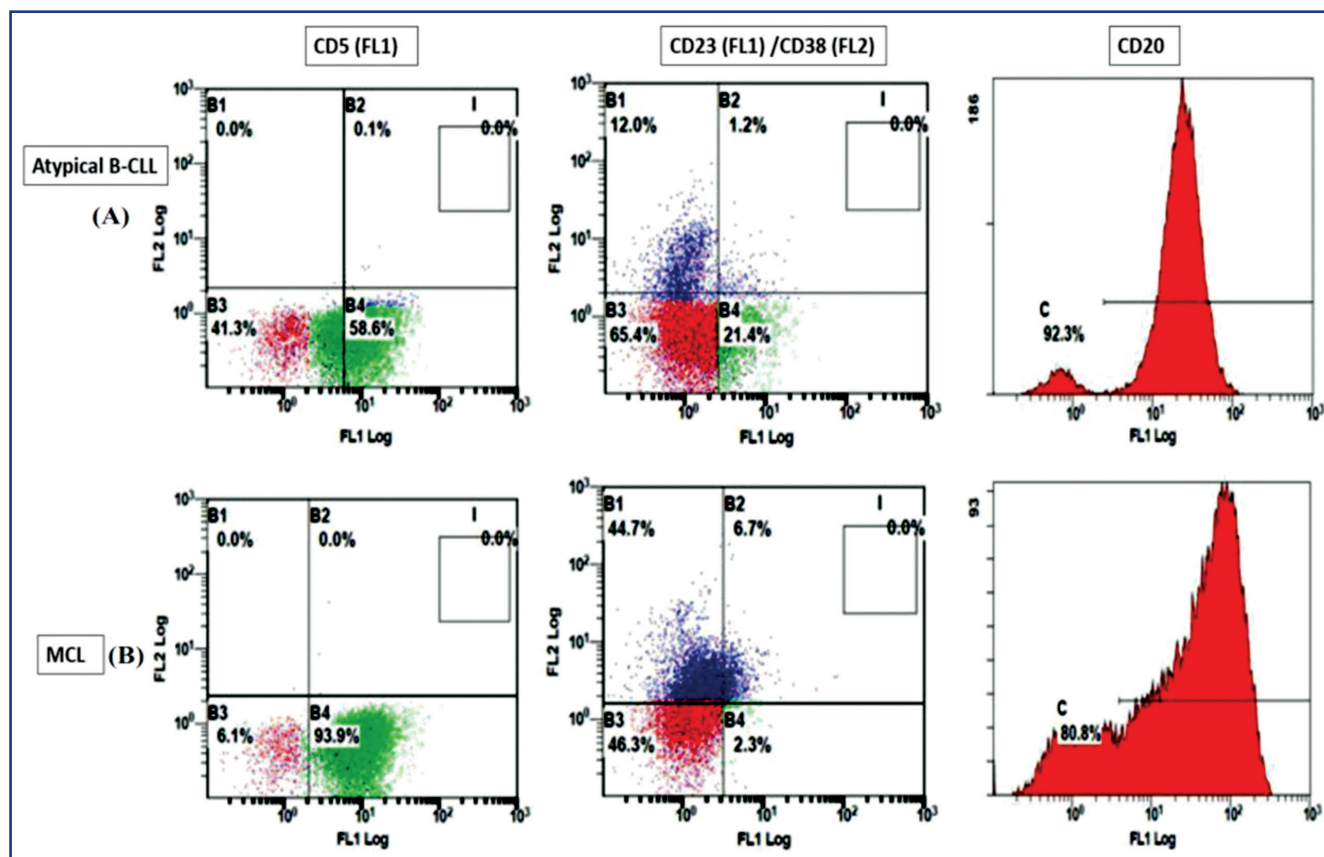


Рисунок 2 – Иммунофенотипический анализ в отношении экспрессии CD5, CD23, CD38 и гистограмма CD20 при атипичном (А) В-ХЛЛ и (В) МБКЛ. У пациентов с МБКЛ была обнаружена высокая экспрессия маркера CD5, хотя у пациентов с атипичным В-ХЛЛ уровень этого маркера был ниже. У пациентов с атипичным В-ХЛЛ экспрессия CD23 была в меньшей степени, но у пациентов с МБКЛ этот маркер экспрессировался редко. Почти у всех пациентов с атипичным В-ХЛЛ и МБКЛ экспрессия CD38 была отрицательной и положительной соответственно. Обе группы экспрессировали CD20 без существенных различий [20]

В серии из 34 случаев были описаны клинико-цитологические, иммунологические и генетические особенности МБКЛ не-ХЛЛ-типа. Как сообщалось ранее, текущие случаи имеют иммунологическое и генетическое сходство с лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) и могут быть связаны с новым предполагаемым состоянием – клональный В-клеточный лимфоцитоз маргинальной зоны (СВЛ-МЗ). Кроме того, в некоторых случаях наблюдалось сходство с диффузной лимфомой красной пульпы селезенки (ДЛКПС). В итоге, согласно литературным данным, МБКЛ не-ХЛЛ-типа (ассоциированный с СВЛ-МЗ) может быть предраковым состоянием, ведущим к ЛМЗ и/или ДЛКПС [16, 17].

МБКЛ определяется наличием менее  $5 \times 10^9$  клональных В-клеток в периферической крови при отсутствии лимфаденопатии, увеличенной селезенки или печени, а также симптомов ВХЛЛ. Эти симптомы включают непреднамеренную потерю веса, усталость с показателем 2 или выше по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ЕСОG), длительную лихорадку и ночную потливость без признаков инфекции. В отличие от этого, ХЛЛ, самая распространённая лимфоидная злокачественная опухоль, диагностируется при числе В-клеток, превышающем  $5 \times 10^9/\text{л}$  [18].

В таблице 1 показано, что МБКЛ может быть классифицирован на три типа в зависимости от иммунофенотипических характеристик аномальных периферических лимфоидных клеток: *ХЛЛ*, *атипичный ХЛЛ* и *тип*,

*не относящийся к ХЛЛ*. Благодаря прогрессу в области проточной цитометрии стало возможным выявление очень низких уровней клональных В-клеток, особенно у здоровых пожилых людей.

Для более детального понимания и уточнения различий между этими состояниями важно рассмотреть иммунофенотипические характеристики аномальных периферических лимфоидных клеток для различных типов МБКЛ с конкретными биомаркерами, которые помогут в диагностике в клинико-диагностических лабораториях. *ХЛЛ* с иммунофенотипом CD19+, CD5+, CD23+, CD20dim (низкая экспрессия), поверхностные иммуноглобулины каппа или лямбда обычно (+) (slg), уровень лейкоцитов: выраженное повышение:  $\geq 5 \times 10^9/\text{л}$ . *ХЛЛ* представляет собой гетерогенное заболевание, и его течение может варьироваться от долгосрочного выживания до быстрого прогрессирования. Это заболевание связано с выраженной клонической экспансией В-клеток [18].

*Атипичный ХЛЛ* с иммунофенотипом CD19+, CD5+, CD23-/dim (низкий уровень), CD20+ (яркая экспрессия), поверхностные иммуноглобулины каппа или лямбда обычно (умеренная или яркая экспрессия), уровень лейкоцитов: значительное повышение, может варьироваться от  $5 \times 10^9/\text{л}$  до более высоких значений. Атипичный *ХЛЛ* демонстрирует измененные иммунофенотипические профили по сравнению с классическим *ХЛЛ*, включая яркую экспрессию CD20 и умеренную или яркую экспрессию slg [19].

Тип, не относящийся к ХЛЛ, с иммунофенотипом CD19+, CD5+, CD23-/dim (низкий уровень), CD20+ (яркая экспрессия), поверхностные иммуноглобулины каппа или лямбда (умеренная или яркая экспрессия), уровень лейкоцитов, может быть нормальным или слегка повышенным, в зависимости от конкретного типа лимфомы или лейкемии, которая не является ХЛЛ. Этот тип включает различные формы лимфомы или лейкемии, которые не соответствуют критериям ХЛЛ и могут демонстрировать различные иммунофенотипические профили [21].

В 2019 г. группа ученых изучала наличие клонов ХЛЛ за десятилетия до постановки диагноза ХЛЛ, используя Копенгагенское городское исследование сердца (CCHS) и Копенгагенское общее популяционное исследование (CGPS) для анализа преддиагностических образцов периферической крови, полученных во время посещений в период 1992-2014 гг. у здоровых людей, у которых впоследствии была диагностирована ХЛЛ в период 2001-2019 гг. Они оценивали клональную ДНК ХЛЛ путем анализа на минимальную остаточную болезнь (МОБ) в соответствии с рекомендациями EuroMRD.4. Всего было выявлено 247 лиц с диагнозом ХЛЛ, зарегистрированных после участия в CCHS или CGPS с 1992 по 2014 гг. В общей сложности 22 из этих пациентов прошли анализ мутационного статуса иммуноглобулинов с тяжелой цепью с переменной областью (IGHV), выполненный в отделении гематологии в Rigshospitalet (Копенгаген, Дания) с 2001 по 2017 год на момент постановки диагноза ХЛЛ, и имели >5-летний латентный период от участия в CCHS или CGPS до постановки диагноза ХЛЛ. Исследование было вручную дополнено восемью случаями лиц, у которых либо был мутационный статус IGHV, установленный в Rigshospitalet, и <5-летний латентный период (два случая), либо мутационный статус IGHV, установленный в Rigshospitalet в 2018 и 2019 годах, и >10-летний латентный период (шесть случаев). В общей сложности 10 пациентов были исключены либо из-за отсутствия достаточного количества полного материала ДНК крови в биобанках, либо из-за неправильной диагностики ХЛЛ (пациентов с малой лимфоцитарной лимфомой). Кроме того, три пациента были исключены из-за технически недостаточного анализа. Окончательная когорта состояла из выборок от 17 пациентов [22, 23].

В другом рандомизированном исследовании пациентов с ХЛЛ делили на три эпигенетических подтипа (эпитипа), которые имели высокую прогностическую значимость. Эти исследования показали, что промежуточный эпитип особенно часто встречается у пациентов с перестройками 3-21 и высокорисковыми переменными иммуноглобулиновыми лямбдами (IGLV), что влияет на их исходы. В данном исследовании использовалась комбинированная стратегия для создания эпигенетической сигнатуры легкой цепи иммуноглобулина (ELCLV3-21) с целью классификации 219 человек с МБКЛ. Сигнатура высокого риска ELCLV3-21 позволила выявить лиц с МБКЛ, у которых была высокая вероятность прогрессирования заболевания (39,9% через 5 лет и 71,1% через 10 лет). ELCLV3-21 повысила точность прогнозирования времени до начала терапии у пациентов с МБКЛ по сравнению с другими установленными прогности-

ческими показателями, включая международный прогностический индекс ХЛЛ (с-статистика 0,767 против 0,668). Сравнение групп риска ELCLV3-21 среди пациентов с МБКЛ и когортой из 226 пациентов с ХЛЛ показало, что у лиц с высоким риском ELCLV3-21 и МБКЛ было значительное сокращение времени до начала терапии ( $P=0,003$ ) и снижение общей выживаемости ( $P=0,03$ ) по сравнению с пациентами ELCLV3-21 с низким риском и ХЛЛ. Эти результаты подчеркивают эффективность подхода ELCLV3-21 в выявлении пациентов с высокой вероятностью неблагоприятного клинического исхода и могут обеспечить более точную классификацию лиц с небольшими клонами В-клеток [24].

В перекрестном исследовании А.С. Rawstron и др. изучали лиц в возрасте не моложе 45 лет, серонегативных на ВИЧ-1, из установленной когорты населения Уганды, от которых были взяты образцы цельной крови. Также в Великобритании были собраны образцы крови людей того же возраста и пола, которые не имели рака и у которых были нормальные результаты анализов крови. Проточная цитометрия использовалась для определения наличия МБКЛ в образцах, согласно стандартным диагностическим критериям. Были проведены сравнения доли случаев с фенотипом МБКЛ, характерным для ХЛЛ, и CD5-негативным МБКЛ, а также различия в абсолютном количестве моноклональных В-клеток между двумя когортами. В период с 15 января по 18 декабря 2012 года были получены образцы от 302 добровольцев из Уганды и 302 человек из Великобритании, соответствующих по возрасту и полу. Общая распространенность МБКЛ была выше у участников из Уганды (42 случая, 14%), чем в когорте Великобритании (25 случаев, 8%;  $p=0,038$ ). Фенотип МБКЛ, характерный для ХЛЛ, был выявлен у трех (1%) участников из Уганды и 21 (7%) участника из Великобритании ( $p=0,00021$ ). У всех трех участников из Уганды абсолютное количество моноклональных В-клеток было ниже одной клетки на мкл, в то время как у 21 участника из Великобритании среднее абсолютное количество циркулирующих опухолевых клеток составляло 4,6 (межквартильный размах 2–12) клеток на мкл. Распространенность CD5-негативного МБКЛ была выше в угандийской когорте (41 случай (14%), из которых двое (5%) также имели фенотип МБКЛ, ХЛЛ), чем в когорте Великобритании (шесть случаев (2%), из которых двое (33%) также имели фенотип МБКЛ, ХЛЛ;  $p<0,0001$ ). Однако медианное абсолютное количество В-клеток было аналогичным (227 клеток на мкл (межквартильный размах 152-345) в угандийской когорте против 135 клеток на мкл (межквартильный размах 105-177) в когорте Великобритании;  $p=0,13$ ) [25].

Известно, что ХЛЛ встречается у азиатов гораздо реже, чем у людей европеоидной расы. В предшествующем этапе развития ХЛЛ, известном как МБКЛ фенотипа ХЛЛ (ХЛЛ-подобный МБКЛ), вероятность прогрессирования до ХЛЛ невысока. МБКЛ классифицируется как высоко- или низкоуровневый в зависимости от количества клональных В-клеток в периферической крови. Пациенты с высоким уровнем МБКЛ имеют более высокий риск прогрессирования до ХЛЛ, чем пациенты с низким МБКЛ.

В отличие от европеоидных популяций, в которых МБКЛ довольно распространен, азиатские популяции, включая японцев, имеют более низкую частоту МБКЛ.

Точные причины этнических различий в распространенности ХЛЛ и МБКЛ остаются неизвестными, но могут быть связаны с меньшей частотой МБКЛ и/или медленнее прогрессирующим ХЛЛ-подобным МБКЛ в ХЛЛ у азиатов. Поэтому изучение распространенности МБКЛ среди азиатских популяций может помочь понять эти этнические различия и механизмы развития ХЛЛ.

Данное исследование проводилось среди потомков японских переселенцев, проживающих за рубежом, включая город Сан-Паулу в Бразилии. В нем приняло участие 258 здоровых взрослых японцев старше 40 лет, в основном без расового смешения. Исследование проводилось с использованием высокочувствительной мультипараметрической проточной цитометрии (MFC) для анализа клональных В-клеток в периферической крови. Исследование выявило невысокую частоту МБКЛ, предшествующего ХЛЛ, среди потомков японских переселенцев, проживающих за рубежом. Пациенты с высоким уровнем МБКЛ были редки; низкий уровень МБКЛ встречался чаще, но риск прогрессирования до ХЛЛ был низким. Это подтверждает предположение о более низкой частоте МБКЛ и медленной прогрессии к ХЛЛ у потомков японских переселенцев, проживающих за рубежом. Эти результаты могут помочь лучше понять этнические различия в развитии ХЛЛ и его предшествующих состояниях, а также пролить свет на механизмы развития этого типа лейкоза [26].

В данном обзоре рассмотрены исследования, касающиеся МБКЛ и его взаимосвязи с ХЛЛ. Исследования, проведенные в разных популяциях, показали значительные различия в распространенности и прогрессировании МБКЛ и хронического лимфоцитарного лейкоза ХЛЛ. Эти различия выявляются не только между различными этническими группами, но и между пациентами с разными эпигенетическими профилями. В частности, комбинированная стратегия создания эпигенетической сигнатуры легкой цепи иммуноглобулина (ELCLV3-21) продемонстрировала высокую прогностическую значимость. Она позволяет выявить лиц с МБКЛ, у которых существует высокая вероятность прогрессирования заболевания, что повышает точность прогнозирования времени до начала терапии по сравнению с другими прогностическими показателями.

Исследование в Уганде и Великобритании выявило значительные различия в распространенности МБКЛ между этими двумя популяциями. Эти результаты подчеркивают важность учета этнических и географических факторов при изучении МБКЛ и ХЛЛ, так как они могут существенно влиять на распространенность и фенотипические характеристики заболевания.

#### **Обсуждение:**

В данном обзоре подробно рассматриваются современные подходы к диагностике и классификации МБКЛ, подчеркивая значимость проточной цитометрии в выявлении и дифференциации её фенотипов.

Исследования МБКЛ и его прогрессирования до ХЛЛ и других лимфопролиферативных заболеваний показывают, что различные биомаркеры и фенотипы играют ключевую роль в прогнозировании риска. В обзоре приведены данные МБКЛ демонстрирует гетерогенность с различными профилями. Количество клональных В-клеток в периферической крови является

одним из наиболее значимых факторов риска. Низкий уровень МБКЛ, при котором количество клональных В-клеток составляет менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , может оставаться стабильным в течение длительного времени. В то же время МБКЛ типа ХЛЛ с высоким содержанием (НС) ( $>0,5 \times 10^9/\text{л}$  клональных В-клеток) может прогрессировать от предракового состояния до истинного ХЛЛ [11]. Прогнозирование лимфопролиферативных заболеваний, таких как ХЛЛ, основано на анализе этих клональных популяций и их характеристик. МБКЛ определяется как наличие циркулирующей популяции моноклональных В-клеток ниже  $5 \times 10^9/\text{л}$  (5000/мкл), сохраняющихся в течение по крайней мере трех месяцев у лиц, в остальном не имеющих симптомов [9, 10].

Фенотипы МБКЛ, определяемые проточной цитометрией, также играют важную роль в прогнозировании риска прогрессирования до ХЛЛ и других лимфопролиферативных заболеваний. Выделяют три типа МБКЛ – CLL-тип, атипичный CLL-тип и не-CLL-тип, каждый из которых имеет свои уникальные иммунологические и клинические характеристики. ХЛЛ-подобный фенотип характеризуется выражением маркеров CD5, CD19, CD20, CD23. Этот фенотип имеет наибольший риск прогрессирования до ХЛЛ, атипичный ХЛЛ-подобный фенотип, выражает маркеры CD5, CD19, CD20, но не выражает CD23. Риск прогрессирования до ХЛЛ ниже, чем у ХЛЛ-подобного фенотипа, но выше, чем у не-ХЛЛ фенотипа, не-ХЛЛ фенотип, не выражает маркер CD5, но выражает CD19 и CD20. Связан с лимфомой маргинальной зоны и имеет наименьший риск прогрессирования до ХЛЛ. Определение легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов на поверхности В-клеток может помочь в прогнозировании риска прогрессирования. Каппа и лямбда легкие цепи и их соотношение и уровень экспрессии могут указывать на клональность и возможное прогрессирование заболевания [13-15, 18-21].

Мутации в генах Immunoglobulin Heavy Variable (IGHV) являются важным прогностическим фактором при МБКЛ. Наличие мутированных или немутированных генов IGHV может указывать на различный риск прогрессирования до ХЛЛ. Немутированные гены IGHV ассоциированы с более агрессивным течением заболевания и более высоким риском прогрессирования [18, 19].

Цитогенетические изменения, такие как del(13q), +12 и del(17p), часто обнаруживаются у пациентов с МБКЛ и могут быть значимыми для прогноза. Обнаружение del(13q) обычно ассоциируется с благоприятным прогнозом, del+12 может быть связано с промежуточным прогнозом, del(17p) ассоциируется с более агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом, часто обнаруживается у пациентов с ХЛЛ [9, 11].

**Заключение:** Настоящее исследование подтверждает важность дифференциации различных типов МБКЛ для точной диагностики и прогноза. МБКЛ с высоким содержанием, имеющий большую вероятность прогрессии до ХЛЛ, требует более пристального мониторинга. Обнаружение цитогенетических изменений, таких как del(13q), +12, del(11q) и del(17p), в ранних этапах клональной эволюции подчеркивает необходимость раннего выявления и наблюдения.

МБКЛ с низким содержанием лимфоцитов, напротив, протекает более доброкачественно и не требует

столь же интенсивного мониторинга, как МБКЛ с высоким содержанием. Различия в экспрессии поверхностных маркеров между фенотипами МБКЛ, такими как CD5, CD23, CD10, CD103, CD79b и легкие цепи иммуноглобулинов, являются ключевыми для их классификации и определения риска прогрессии.

Следующим этапом нашего исследования будет изучение архивного материала за последние 15 лет. Мы планируем определить количество пациентов с ХЛЛ, выявить случаи генетической предрасположенности и МБКЛ, а также оценить клональность. Наш опыт также позволит показать, сколько пациентов с ХЛЛ имели МБКЛ и какие типы клональностей были обнаружены.

Необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе прогрессии МБКЛ до ХЛЛ, и разработки более эффективных стратегий для прогнозирования и предотвращения этой прогрессии. Важно, чтобы клиницисты были осведомлены о различиях между типами МБКЛ и использовали соответствующие методы диагностики и мониторинга для обеспечения наилучших результатов для пациентов.

#### Список использованных источников:

- Jaffe E.S. *Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances // Semin. Hematol.* – 2019. – Vol. 56(1). – P. 30-36. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.05.007>
- Аубакирова А.Т., Перова И.А. Наш опыт в диагностике острых лейкозов методом многоцветной проточной цитометрии // Сборник тезисов X Съезда онкологов и радиологов Казахстана с международным участием 26-27 октября 2023 года в г. Астана. – С. 28-29 [Aubakirova A.T., Perova I.A. Nash opyt v diagnostike ostryx lejkozov metodom mnogocvetnoj protochnoj citometrii // Sbornik tezisov X S'ezda onkologov i radiologov Kazaxstana s mezhdunarodnym uchastiem 26-27 oktyabrya 2023 goda v g. Astana. – S. 28-29 (in Russ.)]. <https://oncojournal.kz/docs/archive/10.52532-2521-6414-2023-26-27-10-IX-onco-congress.pdf>
- Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A., Harris N.L., Stein H., Siebert R., Advani R., Ghielmini M., Salles G.A., Zelenetz A.D., Jaffe E.S. *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // Blood.* – 2016. – Vol. 127 (20). – P. 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- Choi S.M., O'Malley D.P. *Diagnostically relevant updates to the 2017 WHO classification of lymphoid neoplasms // Ann. Diagnost. Pathol.* – 2018. – Vol. 37. – P. 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2018.09.011>
- Shim Y.K., Rachel J.M., Ghia P., Boren J., Abbasi F., Dagklis A., Venable G., Kang J., Degheidy H., Plapp F.V., Vogt R.F., Menitove J.E., Marti G.E. *Monoclonal B-cell lymphocytosis in healthy blood donors: an unexpectedly common finding // Blood.* – 2014. – Vol. 123(9). – P. 1319-1326. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-08-523704>
- Matos D.M., Furtado F.M., Falcão R.P. *Monoclonal B-cell lymphocytosis in individuals from sporadic (non-familial) chronic lymphocytic leukemia families persists over time, but does not progress to chronic B-cell lymphoproliferative diseases // Rev. Brasil. Hematol. Hemoterapia.* – 2015. – Vol. 37 (5). – P. 292-295. <https://doi.org/10.1016/j.bjh.2015.05.006>
- Shanafelt T.D., Ghia P., Lanasa M.C., Landgren O., Rawstron A.C. *Monoclonal B-cell lymphocytosis (МБКЛ): biology, natural history and clinical management // Leukemia.* – 2010. – Vol. 24(3). – P. 512-520. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.287>
- Marti G.E., Rawstron A.C., Ghia P., Hillmen P., Houlston R.S., Kay N., Schleinitz T.A., Caporaso N., *The International Familial CLL Consortium. Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis // Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 130 (3). – P. 325-332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05550.x>
- Shanafelt T.D., Kay N.E., Parikh S.A., Achenbach S.J., Lesnick C.E., Hanson C.A., Kleinstern G., Olson J.E., Norman A.D., Rabe K.G., Schwager S.M., Call T.G., Slager S.L. *Risk of serious infection among individuals with and without low count monoclonal B-cell lymphocytosis (MBCL) // Leukemia.* – 2021. – Vol. 35. – P. 239-244. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0799-8>

- Solomon B.M., Chaffee K.G., Moreira J., Schwager S.M., Cerhan J.R., Call T.G., Kay N.E., Slager S.L., Shanafelt T.D. *Risk of non-hematologic cancer in individuals with high-count monoclonal B-cell lymphocytosis // Leukemia.* – 2016. – Vol. 30(2). – P. 331-336. <https://www.nature.com/articles/leu2015235>
- Karube K., Scarfo L., Campo E., Ghia P. *Monoclonal B cell lymphocytosis and "in situ" lymphoma // Seminars Cancer Biol.* – 2014. – Vol. 24. – P. 3-14. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2013.08.003>
- Strati P., Shanafelt T.D. *Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification // Blood.* – 2015. – Vol. 126(4). – P. 454-462. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-02-585059>
- Xochelli A., Oscier D., Stamatopoulos K. *Clonal B-cell lymphocytosis of marginal zone origin // Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2017. – Vol. 30 (1-2). – P. 77-83. <https://doi.org/10.1016%2Fj.beha.2016.08.028>
- Angelillo P., Capasso A., Ghia P., Scarfò L. *Monoclonal B-cell lymphocytosis: Does the elderly patient need a specialistic approach? // Eur. J. Internal Med.* – 2018. – Vol. 58. – P. 2-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.09.006>
- Galigalidou C., Zaragoza-Infante L., Iatrou A. *Understanding Monoclonal B Cell Lymphocytosis: An Interplay of Genetic and Microenvironmental Factors // Front. Oncol. Sec. Hematol Malign.* – 2021. – Vol. 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.769612>
- Heraud I., Mauduit C., Golfier C., Grange B., Baseggio L. *Monoclonal B-cell lymphocytosis with a non-ХЛЛ immunophenotype - Review of 34 cases // Annales de Biologie Clinique.* – 2023. – Vol. 81. – N2. – P. 162-167 <https://doi.org/10.1684/abc.2023.1803>
- Kleinstern G., Weinberg J. B., Parikh S.A., Braggio E., Robinson D.P., Norman A.D., Rabe K.G., Vachon C.M., Lesnick C.E., Call T.G., Brander D.M., Olson J.E., Cerhan J.R., Kay N.E., Hanson C.A., Furman R.R., Shanafelt T., Slager S.L. *Polygenic Risk Score and Risk of Chronic Lymphocytic Leukemia, Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (MBCL), and MBCL Subtypes // Blood.* – 2020. – Vol. 136 (Suppl. 1). – P. 35-36. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-136548>
- Maitre E., Troussard X. *Monoclonal B-cell lymphocytosis // Best Practice & Research Clinical Haematology.* – 2019. – V.32. - Issue 3. – P. 229-238 <https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.06.002>
- Rawstron A.C., Kreuzer K.A., Soosapilla A., Spacek M., Stehlikova O., Gambell P., McIver-Brown N., Villamor N., Psarra K., Arroz M., Milani R., Javier de la Serna, Teresa M., C., Jaksic O., Nomdedeu J., Moreno C., Rigolin G.M., Cuneo A., Johansen P., Johnsen H.E., Rosenquist R., Utoft C., Kern W., Westerman D., Trneny M., Mulligan S., Doubek M., Pospisilova S., Hillmen P., Oscier D., Hallek M., Ghia P., Montserrat E. *Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project // Cytometry Part B Clinical.* – 2018. – V. 94B. – P. 121-128. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21595>
- Falay M., Özet G. *Immunophenotyping of Chronic Lymphocytic Leukemia // Clin. Lab.* – 2017. – Vol. 63(10). – P. 1621-1626. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2017.170406>
- Tsang M., Cleveland J., Rubenstein J.L. *On point in primary CNS lymphoma // Hematol. Oncol.* – 2020. – V. 38 (6). – P. 640-647. <https://doi.org/10.1002/hon.2761>
- CLL Society. *Smart Patients get Smart Care™. ASH 2021: Increased Risk for Serious Infections Linked with Monoclonal B-Cell Lymphocytosis.* 18.11.2022. <https://cllsociety.org/2022/11/ash-2021-increased-risk-for-serious-infections-linked-with-monoclonal-b-cell-lymphocytosis/>. Дата доступа: 29.05.2024.
- Slager S.L., Lanasa M.C., Marti G.E., Achenbach S.J., Camp N.J., Abbasi F., Kay N.E., Vachon C.M., Cerhan J.R., Johnston J.B., Call T.G., Rabe K.G., Kleinstern G., Boddicker N.J., Norman A.D., Parikh S.A., Leis J.F., Banerji V., Brander D.M., Glenn M., Ferrajoli A., Curtin K., Braggio E., Shanafelt T.D., McMaster M.L., Weinberg J.B., Hanson C.A., Caporaso N.E. *Natural history of monoclonal B-cell lymphocytosis among relatives in CLL families // Blood.* – 2021. – Vol. 137 (15). – P. 2046-2056. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006322>
- Abdelbaky S.B., Giacomelli B., Rabe K.G., Yamaguchi K., Wu Y.Z., Yan H., Shanafelt T.D., Parikh S.A., Ding W., Hampel P.J., Brown S., Cerhan J.R., Vachon M. C.M., Kay N.E., Hanson C.A., Parker A.S., Braggio E., Slager S.L., Oakes C.C. *Prediction of outcomes for high-count monoclonal B lymphocytosis using an epigenetic and immunogenetic signature // Blood.* – 2024. – Vol. 143 (17). – P. 1752-1757. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022180>
- Rawstron A.C., Ssemaganda S., de Tute R., Doughty C., Newton D., Vardi A., Evans P.A.S., Stamatopoulos K., Owen R.G., Lightfoot T., Wakeham K., Karabarinde A., Asiki G., Newton R. *Monoclonal B-cell lymphocytosis in a hospital-based UK population and a rural Ugandan*

population: a cross-sectional study // *The Lancet Haematology*. – 2017. – Vol. 4 (7). – P. 334-340. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1455762>

26. de Faria-Moss M., Yamamoto M., Arrais-Rodrigues C., Criado I., Gomes C.P., de Lourdes Chauffaille M., Gonçalves M.V., Kimura

E., Koulieris E., Fabio Borges F, Dighiero G, Pesquero J.P., Almeida J., Orfao A. High frequency of chronic lymphocytic leukemia-like low-count monoclonal B-cell lymphocytosis in Japanese descendants living in Brazil // *Haematologica*. – 2020. – Vol. 105, no. 6. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.230813>

## АҢДАТПА

# ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВТІ АУРУЛАРДЫ БОЛЖАУДАҒЫ МОНОКЛОНАЛДЫ В ЖАСУШАЛЫ ЛИМФОЦИТОЗДЫҢ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.Т. Аубакирова<sup>1,2</sup>, С.Т. Габбасова<sup>2</sup>, И.А. Перова<sup>2</sup>, К.Т. Алимгазиева<sup>3</sup>, А.Б. Сатбалдиева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>«А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық хирургия ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«№7 Қалалық клиникалық аурухана» ШЖҚ КМК ДСБ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы 2017 жылы қан ауруларының кейбір түрлерін жіктеу үшін енгізген моноклоналды в-жасушалы лимфоцитоз (МБКЛ) жіктеудің жаңа перспективаларын ашады, сонымен қатар қосымша зерттеуді қажет ететін мәселелерді көтереді. МБКЛ зерттеулері диагностика мен бақылауды жақсарту үшін өте маңызды, бұл созылмалы лимфоцитарлық лейкемияны (ХЛЛ) ерте анықтауға және алдын алуға көмектеседі.

**Зерттеудің мақсаты:** моноклоналды В жасушалы лимфоцитоздың иммунофенотиптік аспектілерін және созылмалы лимфоцитарлық лейкозға айналу қаупін бағалау.

**Әдістері:** Ғылыми жарияланымдарды талдау барысында МВЛ себептері және оның сІІ-мен байланысы қарастырылып, осы жағдайлардың иммунофенотиптік аспектілеріне назар аударылды. Әдеби деректерді зерттеу МВЛ-дің CLL-ге өтуіне байланысты факторлар, соның ішінде биомаркерлер Мен клиникалық сипаттамалар туралы ақпарат берді, бұл МВЛ бар науқастарда лейкоздың даму қаупін толық бағалауға мүмкіндік берді.

**Нәтижелері:** МВЛ мен CLL арасындағы байланысқа қатысты көптеген зерттеулер талданды. Талдау көрсеткендей, МВЛ көбінесе CLL дамуынан бұрын пайда болады, МВЛ клондары клиникалық диагноздан бірнеше жыл бұрын анықталуы мүмкін. Бұл МВЛ даму қаупін анықтау үшін ерте биомаркер бола алады деген гипотезаны қолдайды.

Әр түрлі зерттеулер МВЛ және CLL таралуы мен дамуындағы айтарлықтай этникалық және географиялық айырмашылықтарды көрсетеді. Бұл айырмашылықтар эпигенетикалық факторларға, иммуноглобулиннің өзгеруіне және басқа генетикалық ерекшеліктерге байланысты болуы мүмкін. Бұл айырмашылықтарды түсіну пациенттердің жеке және популяциялық ерекшеліктерін ескеретін дәлірек диагностикалық және болжамды тәсілдерді әзірлеу үшін маңызды.

**Қорытынды:** Жүргізілген талдау МВЛ мен CL арасындағы байланысты одан әрі зерделеу, сондай-ақ МВЛ ерте анықтау үшін скринингтік бағдарламаларды енгізу Қазақстандағы пациенттердің болжамы мен денсаулығын айтарлықтай жақсарту алатынын көрсетеді.

Шолу нәтижелері ерте диагностиканың және емдеуге жеке көзқарастың маңыздылығын көрсетеді. Бұл МВЛ-дің CLL-ге өтуіне жол бермейді және біздің елдегі денсаулық сақтау сапасын жақсартады.

**Түйін сөздер:** Моноклоналды в жасушалы лимфоцитоз, созылмалы лимфоцитарлық лейкемия, иммунофенотип, даму қаупі, ағындық цитометрия.

## ABSTRACT

# THE ROLE OF MONOCLONAL B-CELL LYMPHOCYTOSIS IN PREDICTING LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES: A LITERATURE REVIEW

A.T. Aubakirova<sup>1,2</sup>, S.T. Gabbasova<sup>2</sup>, I.A. Perova<sup>2</sup>, K.T. Alimgazieva<sup>3</sup>, A.B. Satbaldieva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Scientific Center of Surgery named after A.N.Syzganov» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup>«City Clinical Hospital No.7» of the Department of Public Health of Almaty, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL), introduced by the World Health Organization in 2017 to classify certain types of blood diseases, opens up new perspectives in classification but also raises issues that require further study. MBCL studies are important for improving diagnosis and monitoring, which can contribute to the early detection and prevention of chronic lymphocytic leukemia (CLL).

**The study aimed to** evaluate the immunophenotypic aspects of monoclonal B-cell lymphocytosis and the risk of progression to chronic lymphocytic leukemia.

**Methods:** A review of scientific publications examined the causes of MBL and its association with CLL, emphasizing immunophenotypic aspects of these conditions. The literature survey provided information on factors associated with the progression of MBL to CLL, including biomarkers and clinical characteristics, allowing a more comprehensive assessment of the risk of leukemia in patients with MBL.

**Results:** Numerous studies regarding the association between MBL and CLL were analyzed. The analysis showed that MBL often precedes the development of CLL, with MBL clones being detectable years before clinical diagnosis. This supports the hypothesis that MBL may be an early biomarker for detecting developmental risk.

Various studies emphasize significant ethnic and geographic differences in the prevalence and progression of MBL and CLL. These differences may be related to epigenetic factors, immunoglobulin rearrangements, and other genetic features. Understanding these differences is important for more accurate diagnostic and prognostic approaches considering individual and patient population characteristics.

**Conclusion:** The analysis shows that further investigation of the association between MBL and CLL and the introduction of screening programs for early detection of MBL can significantly improve the prognosis and health of patients in Kazakhstan.

The review results emphasize the importance of early diagnosis and an individualized approach to treatment. This will help prevent MBL progression to CLL and improve the quality of medical care in our country.

**Keywords:** monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL), chronic lymphocytic leukemia, immunophenotype, risk of development, flow cytometry.

---

**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, исполнение заявленного научного исследования – Аубакирова А.Т., Габбасова С.Т., Алимгазиева К.Т.; научный дизайн, интерпретация заявленного научного исследования – Аубакирова А.Т., Перова И.А., Сатбалдиева А.Б.; создание научной статьи – Аубакирова А.Т., Габбасова С.Т.

**Сведения об авторах:**

**Аубакирова А.Т. (корреспондирующий автор)** – к.б.н., Ученый секретарь, врач-лаборант отдела клинико-диагностических исследований АО «Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова», Алматы, Казахстан; специалист ИФТ в ЦМГИ АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан; e-mail: biolog-aigul@mail.ru, тел. +77019513192, ORCID ID: 0000-0001-7585-2898;

**Габбасова С.Т.** – магистр общественного здравоохранения, Руководитель центра гематологии с трансплантацией костного мозга АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан; e-mail: saule\_gabbasova@mail.ru, тел. +77016062874, ORCID ID: 0000-0003-0931-4113;

**Перова И.А.** – специалист ИФТ в ЦМГИ АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Казахстан; e-mail: ira.pr007@mail.ru, тел. +77011449014, ORCID ID: 0009-0000-9832-0050;

**Алимгазиева К.Т.** – гематолог гематологического отделения КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» УОЗ, Республика Казахстан, e-mail: kalimgazieva@mail.ru, тел. +77773277336, ORCID ID: 0009-0008-7539-782X;

**Сатбалдиева А.Б.** – гематолог гематологического отделения КГП на ПХВ «Городская клиническая больница №7» УОЗ, Алматы, Республика Казахстан, e-mail: alia\_sat76@mail.ru, тел. +77775348372, ORCID ID: 0009-0008-7606-1551.

**Адрес для корреспонденции:** Аубакирова А.Т., АО «Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова», пр. Желтоқсан 62, Алматы 050000, Республика Казахстан.

# ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛОВУШЕК ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Ш.С. НУРАЛЫ<sup>1</sup>, К.Т. ШАКЕЕВ<sup>1</sup>, Е.М. ТУРГУНОВ<sup>1</sup>, О.А. ПОНОМАРЕВА<sup>1</sup>,  
Н.А. КАБИЛДИНА<sup>1</sup>, И.М. ОМАРОВА<sup>2</sup>, А.В. ОГИЗБАЕВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>КГП на ПХВ «Многопрофильная больница №3 г. Караганды», Караганда, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** В данной работе представлена оценка возможности альтернативного вида иммунного ответа нейтрофилов – способности к нетозу, или же образованию «внеклеточных ловушек» (ВНЛ). ВНЛ оказывают влияние на процессы канцерогенеза и метастазирования рака, играют роль в формировании опухолевого микроокружения и опухолеассоциированного воспаления. Изучение нетоза позволило глубже понять механизмы межклеточных взаимодействий опухолевого микроокружения. ВНЛ также потенциально могут стать маркерами прогноза течения и предикторами осложнений противоопухолевого лечения различных онкологических заболеваний, в том числе колоректального рака (КРР).

**Цель исследования** – обобщение и систематизация актуальной информации по внеклеточным нейтрофильным ловушкам, их влиянию на течение и процесс метастазирования колоректального рака и возможности применения в клинической практике.

**Методы:** Произведен поиск и отбор статей в базах данных Pubmed, Web of Science, Scopus, РИНЦ по ключевым словам исследования; в обзор были включены статьи давностью не более 10 лет.

**Результаты:** ВНЛ играют важную роль в иммунном ответе на опухолевые ниши и процесс метастазирования различных солидных опухолей. Имеются данные о возможности использования ВНЛ в качестве прогностического маркера при различных онкологических заболеваниях. Экспериментальные и клинические исследования показали потенциальную взаимосвязь уровней ВНЛ и формирования резистентности к химиотерапии, а также влияние химиотерапии на частоту различных осложнений. Химиотерапия 5-Фторурацилом, по результатам экспериментальных работ выражено повышает образование ВНЛ. Влияние на механизм высвобождения ВНЛ показало ограниченную клиническую эффективность при проведении химиотерапии у пациентов с КРР с мутацией Р1К3СА.

Феномен ВНЛ все еще недостаточно изучен, и необходимо проведение большего количества исследований для широкого внедрения этого показателя в рутинную практику, однако исследования в данном направлении потенциально могут иметь широкие перспективы для клинического применения.

**Заключение:** Развитие иммунологии и открытие процесса нетоза позволило глубже понять механизмы взаимодействий в опухолевом микроокружении. Изучение этого процесса может позволить контролировать либо прогнозировать прогрессирование онкологических заболеваний и осложнений противоопухолевого лечения.

**Ключевые слова:** внеклеточные нейтрофильные ловушки (ВНЛ), нетоз, колоректальный рак (КРР), онкология, иммунология, биомаркеры.

**Введение:** Колоректальный рак (КРР) является одной из ведущих нозологий в структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями как в республике Казахстан, так и по всему миру, занимая 3-4 место по распространенности, занимая до 10% от общего числа выявляемых злокачественных новообразований при этом, смертность от данной локализации опухолей занимает 2 место по всему миру (уступая по данным показателям лишь раку молочной железы (РМЖ) и раку легких) [1, 2].

В процессе метастазирования опухолевые клетки проявляют определенные характеристики, которые включают повышенную экспрессию молекул клеточной адгезии, хемокиновых рецепторов и усиление цитоскелетных изменений, способствующих миграции в ответ на хемотаксические сигналы в отдаленные органы [3].

По данным литературных источников, до 25% всех опухолей могут возникать в результате хроническо-

го воспаления, которое, вероятно, может генерировать хемоаттрактанты, способствующие пролиферации, адгезии и миграции опухолевых клеток. Одну из ключевых ролей в процессе иммунного ответа играют нейтрофилы, которые по данным некоторых исследований накапливаются в предметастатических органах в повышенном количестве [4,5].

Помимо общеизвестного механизма фагоцитоза, нейтрофилы могут образовывать липкие паутинообразные структуры из деконденсированных хроматиновых нитей, содержащих в обилии гистоны и белки нейтрофильных гранул, называемыми внеклеточными нейтрофильными ловушками (ВНЛ). Исследования свидетельствуют о том, что ВНЛ играют определенную роль в канцерогенезе и метастазировании рака [6].

Например, исследования D. Lin и соавт. показали связь образования ВНЛ в сосудах микроциркуляторного русла под влиянием системного воспаления с по-



следующим захватом раковых клеток в процессе нетоза как в печени, так и в легких [7]. По всей-видимости внутрисосудистые внеклеточные нейтрофильные ловушки могут повышать проницаемость сосудов, тем самым способствуя экстравазации не только иммунных, но и опухолевых клеток из кровеносных сосудов в органы, тем самым предоставляя основу для гематогенного метастазирования.

В некоторых работах также было показано, что стрессовое воздействие на организм в ходе хирургического лечения может способствовать метастазированию рака, возможно, связанного с воспалительным процессом [8].

Кроме того, при окраске образцов тканей пациентов с КРР с использованием иммуногистохимических методов выявлено наличие ВНЛ как в первичной опухоли, так и в регионарных пораженных лимфатических узлах [9].

Основываясь на этих данных, можно предположить, что ВНЛ потенциально играют роль в предоставлении пролиферативных сигналов и могут быть вовлечены в процесс метастазирования рака толстой кишки.

**Цель исследования** – обобщение и систематизации актуальной информации по ВНЛ и влиянию данного феномена на течение и процесс метастазирования КРР, а также выявление потенциальных клинических точек для применения данного маркера в онкологической практике.

**Материалы и методы:** Произведен поиск и отбор статей в базах данных Pubmed, Web of Science, Scopus, РИНЦ по ключевым словам; в обзор были включены статьи давностью не более 10 лет относящихся к тематике данного обзора. Отобрано 50 статей, произведен анализ и обобщение имеющихся актуальных данных в виде обзорной статьи.

#### **Результаты:**

Молекулярные механизмы формирования внеклеточных нейтрофильных ловушек.

Процесс, в ходе которого происходит образование ВНЛ, известен как нетоз. Первоначально нетоз называли новым типом защитной гибели нейтрофилов, однако позже было установлено, что патогенная стимуляция также может вызывать жизнеспособную и быструю продукцию ВНЛ, не влияя на жизнеспособность нейтрофилов [10].

При дальнейшем исследовании механизмов нетоза с целью разьяснения механизма образования ВНЛ, М. Ravindran и соавт. предположили два пути формирования нетоза:

- 1) NADPH-оксидаза (NOX)-зависимое и литическое образование ВНЛ;
- 2) NADPH-оксидаза (NOX)-независимое нелитическое образование ВНЛ [11].

При первом, NOX-зависимом литическом механизме нетоза, процесс начинается с распознавания патогенов или активации различных рецепторов, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), рецепторы фрагментов антител, комплемента и прочих рецепторов. Активация данных рецепторов в конечном итоге приводит к образованию реактивных форм кислорода, которые могут активировать фермент PAD4, который приводит к деконденсации ядерного хроматина. Кроме того, белок гранул нейтрофилов миелопероксидаза способствует

транслокации эластазы нейтрофилов в ядро, что способствует деконденсации хроматина, деструкции ядерной мембраны и высвобождению хроматина в цитозоль, где к ДНК присоединяются белки цитозоля и гранул. В конечном итоге, при разрушении мембраны и последующей гибели нейтрофила высвобождаются ВНЛ [12].

В ряде исследований было установлено, что формирование ВНЛ может происходить и независимо от гибели клеток, что в дальнейшем обозначили как *витальный*, или же *нелитический* механизм нетоза. Как правило, данный механизм характеризуется отсутствием участия в NOX-пути и не приводит к формированию оксидантов (реактивных форм кислорода, РФК) [13].

Основное различие между литическим и нелитическим механизмами нетоза заключается в том, что нелитический нетоз происходит в течение нескольких минут после стимуляции без образования реактивных форм кислорода, в то время как литический нетоз требует нескольких часов стимуляции и образования РФК. Нелитический механизм нетоза активируется бактериями, активированными тромбоцитами продуктами бактерий, либо белками комплемента [10].

В обоих механизмах нетоза деконденсация хроматина и транслокация эластазы гранул нейтрофилов происходят аналогично. Однако, хроматин «инкрустированный», бактерицидными белками, высвобождается за счет разрыва ядерной оболочки, а не за счет явного разрушения ядерной мембраны. Разрыв ядерной мембраны и опосредованный везикулами внеклеточный транспорт ВНЛ происходят независимо от дезинтеграции плазматической мембраны [14, 15].

Исследователи связывают образование ВНЛ с патогенезом многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая воспалительные заболевания кишечника, заболевания печени и острый панкреатит [16, 17]. ВНЛ на протяжении многих лет связывали с различными типами рака, подозревая их участие в росте или уничтожении опухоли в зависимости от типа рака, состояния иммунной системы или микроокружения опухоли [18-20].

Таким образом, ВНЛ, помимо их роли в осуществлении иммунного ответа, также являются объектом активного изучения при широком списке нозологий, в том числе и при онкологических заболеваниях.

#### **Роль ВНЛ в микроопухолевом микроокружении.**

Микроокружение опухоли – сложная среда, включающая внеклеточный матрикс, микрососуды, факторы воспаления и иммунные клетки, в которой опухолевые клетки пролиферируют и получают способность к метастатическому росту [21].

Одним из компонентов микроокружения являются инфильтрирующие опухоль иммунные клетки, такие как нейтрофилы, которые, в свою очередь, участвуют в различных стадиях опухолевого генеза и могут быть разделены на подтипы N1/N2 в соответствии с различными функциями и фенотипами. Ввиду быстрого роста опухолей и последующего локального некроза, вызванного недостаточным кровоснабжением или лечением, происходит выброс большого количества воспалительных факторов и повреждающих молекулярных паттернов [22]. Нейтрофилы мобилизуются в опухолевое микроокружение под действием различных провоспа-

лительных факторов, таких как цитокины CXCL1, ИЛ-8/ CXCL8 и CXCL12, белки комплемента C3a и C5a, метаболиты липидного обмена LTB4 [23-24]. Данные провоспалительные факторы в определенной степени индуцируют образование ВНЛ. Кроме того, повреждающие молекулярные факторы, продуцируемые некротическими клетками в микроопухолевом окружении, также индуцируют нетоз, зависящий от активации TLR. Клинические методы лечения, такие как радиотерапия и химиотерапия, могут прямо или косвенно индуцировать нетоз, что способствует резистентности к терапии [25-26].

Сети ВНЛ могут способствовать прогрессии опухоли, подавляя пролиферацию, активацию и функции CD8+ Т-клеток и NK-клеток. Кроме того, ВНЛ могут переносить лиганд программируемой клеточной смерти-1 (PD-L1) с поверхности нейтрофилов, который участвует в иммунной регуляции как ингибирующий компонент в иммунном микроокружении. Исходя из этого, ингибирование нетоза может стать дополнением к иммунотерапии. Кроме того, ВНЛ могут способствовать росту опухоли, изменяя метаболизм опухолевых клеток, и способствовать метастазированию опухоли, захватывая раковые клетки или напрямую связываясь с рецепторами нуклеиновых кислот на поверхности опухолевых клеток [27, 28].

Подытоживая вышесказанное, ВНЛ играют важную роль в канцерогенезе и формировании опухолевого микроокружения, потенциально влияя и на клинические аспекты, такие как иммунотерапия злокачественных опухолей.

#### *Роль ВНЛ в патогенезе различных видов рака.*

Повышенные уровни ВНЛ в плазме крови наблюдаются у пациентов с различными видами рака, в том числе при раке легких, поджелудочной железы и мочевого пузыря [17-20, 29].

По данным экспериментальных работ было сделано предположение что раковые клетки могут самостоятельно индуцировать образование ВНЛ, что в свою очередь способствует дальнейшей адгезии и росту раковых клеток в метастазах РМЖ в легкие. Более высокий уровень нетоза также наблюдался в метастазах РМЖ в печень, а уровни ВНЛ в сыворотке крови показали прогностическую значимость данного показателя как фактора риска появления метастазов в печени у пациентов с ранними стадиями РМЖ. Также было обнаружено, что трансмембранный белок CCDC25 клеток РМЖ обладает способностью распознавать отдаленные ВНЛ и в ответ на это привлекать опухолевые клетки [28].

Эксперименты *in vitro* показали, что ВНЛ могут вызывать инвазию и миграцию клеток РМЖ, а последующее переваривание ВНЛ наночастицами, покрытыми ДНКазой I, уменьшает метастазирование клеток РМЖ в легкие у мышей [30].

Образование ВНЛ наблюдается при воспалении легких, вызванном воздействием дыма или назальной инстилляцией липополисахарида в животных моделях. Связанные с ВНЛ протеазы, нейтрофильная эластаза и матриксная металлопротеиназа 9, могут расщеплять базальный ламинин и таким образом способствовать росту "спящих" раковых клеток, активируя сигналы интегринов альфа-3 бета-1. ВНЛ могут действовать как ловушка для захвата циркулирующих раковых клеток

в микроциркуляторном русле отдаленных от первичного опухолевого очага органов. В модели сепсиса на мышях циркулирующие клетки карциномы легких, как сообщается, задерживаются ВНЛ в микрососудах печени и вызывают метастатическое поражение после проведенной инъекции опухолевых клеток. Кроме того, лечение ДНКазой или ингибитором эластазы нейтрофилов показывало тенденцию к снижению риска метастазирования рака. Субпопуляция нейтрофилов с высоким уровнем CD16 и низким уровнем CD62 обладает более высокой способностью продуцировать ВНЛ, и у пациентов с плоскоклеточной карциномой головы и шеи эта субпопуляция демонстрирует лучшую выживаемость. В другом исследовании показано, что опухоли могут выделять гранулоцитарные колониестимулирующие факторы в кровотоке и способствовать накоплению внутриопухолевых ВНЛ и росту опухоли, стимулируя циркулирующие нейтрофилы [31].

Анализ образцов крови выявил повышенный уровень ВНЛ у пациентов с раком желудка (РЖ). Полученные результаты указывают на более высокую диагностическую ценность ВНЛ по сравнению с такими онкомаркерами, как карциноэмбриональный антиген (РЭА) и углеводным антигеном 19-9 (СА 19-9).

Эти данные свидетельствуют о ключевой роли ВНЛ в канцерогенезе РЖ. В другом исследовании сообщалось, что нейтрофилы низкой плотности (LDN) из послеоперационного лаважа генерируют огромное количество ВНЛ в культуре *in vitro*. Кроме того, совместный перенос перитонеальных LDN с клетками РЖ человека усиливает перитонеальное метастазирование *in vivo* [32].

Так, выявление уровней ВНЛ на ранней стадии развития опухоли или преме-тастатической стадии может помочь предсказать тяжесть прогрессирования заболевания, а таргетное воздействие на ВНЛ с помощью специфических ингибиторов потенциально могло бы помочь иметь контроль над опухолевым ростом и синергизировать с другими методами противоопухолевого лечения [27, 28, 33, 34].

Роль ДНКаз и ингибирования PAD4 на уровни ВНЛ при различных видах рака.

Учитывая роль ВНЛ в прогрессировании и метастазировании рака изучались возможности блокировать процесс нетоза. Наиболее удобной целью для этого является экстрацеллюлярная часть ДНК. Применение ферментов-ДНКаз приводило к снижению нетоза. Помимо этого, имеются данные об уменьшении метастазов в легкие на мышинных моделях при использовании данных препаратов [29].

ДНКазы на данный момент имеют достаточно ограниченное применение, так, ингаляционные формы ДНКаз используются при муковисцидозе: разрушая ВНЛ, они способствуют снижению вязкости мокроты. Для системного же применения препараты ДНКазы не рекомендуются ввиду выраженной токсичности при парентеральном применении [35].

Потенциальное применение препаратов ДНКазы сильно ограничено малым количеством имеющихся данных, но несмотря на это имеются работы по использованию ДНКазы при тромбозах, ассоциированном с раком [36, 37], к тому же имеются данные по успешному локальному применению ДНКазы при раке - в част-

ности, исходя из данных полученных исследователями из Испании, применивших данный препарат на клетках уротелиального рака мочевого пузыря *in vitro* [38].

Ингибирование PAD4 на экспериментальных моделях также демонстрировало прерывание процесса некроза. Так, простагландин E2 и хлорин ингибируют некроз, вызванный опухолью, снижая образование тромбов у онкологических пациентов [39].

Стоит отметить, что на данный момент не существует препаратов, которые обладали бы селективным воздействием на ВНЛ без влияния на иммунную систему в виде излишней иммуносупрессии либо иммуностимуляции, и вопрос создания подобных препаратов остается открытым.

Участие ВНЛ в прогрессировании и метастазировании КРР.

Несколько исследований подтвердили, что пациенты с КРР могут выделять повышенный уровень ВНЛ как *in vivo*, так и *in vitro*, которые в основном рассеяны в первичных опухолевых очагах и по границе опухоли при КРР [9, 40].

Несмотря на повсеместное применение химиолучевой терапии и скрининговых программ для раннего выявления КРР, примерно у половины пациентов, перенесших резекцию с терапевтическим разрешением, развивается метастатическое заболевание. Накопленные данные свидетельствуют о том, что предоперационное системное воспаление может быть вовлечено в процесс рецидивирования КРР после хирургической резекции. Кроме того, несколько мышиных моделей и обсервационных исследований на людях продемонстрировали потенциальную прогностическую значимость и связь ВНЛ с прогрессированием КРР. Рецидив и метастазирование могут быть связаны с продукцией ВНЛ в результате периоперационного системного воспаления, такого как сепсис или продукция ВНЛ в хирургической ране [41].

Было предложено несколько механизмов, которые могут запускать образование ВНЛ в микроокружении КРР, например, показано, что полифосфат (polyP), экспрессируемый CD68+ тучными клетками, стимулирует нейтрофилы к образованию ВНЛ *in vivo*. Активация мутировавшего гена KRAS регулирует онкогенную злокачественную трансформацию с последующей пролиферацией раковых клеток через активацию сигнального пути RAS/MAPK, что встречается в 40-50% случаев КРР. Злокачественные клетки могут выделять экзосомы для контроля клеточного микроокружения, и в ходе исследований было показано, клетки КРР с KRAS-мутацией имеют способность переносить данную мутацию в нейтрофилы через экзосомы, что индуцирует мобилизацию нейтрофилов и последующее формирование ВНЛ за счет повышения уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8) как *in vivo*, так и *in vitro*. Выработка повышенного уровня ИЛ-8 и образование ВНЛ могут выступать в качестве стимулятора пролиферации клеток КРР и в конечном итоге ухудшать течение и прогноз у данной категории больных [40, 42].

*Влияние ИЛ-8 и микроопухолевого окружения на некроз при КРР*

Известно, что ИЛ-8 через свои рецепторы CXCR1 и CXCR2 привлекает нейтрофилы и другие миелоид-

ные лейкоциты к месту инфекции ИЛ-8 действует как многогранный хемотаксический стимул, используемый опухолью для одновременного стимулирования трансмиграции и ангиогенеза. ИЛ-8 высвобождаемый опухолевыми клетками также может способствовать их выживанию и пролиферации за счет активации аутокринной системы, способствуя ангиогенезу и опухолевой инфильтрации нейтрофилов.

В некоторых работах было показано что ИЛ-8 способствует ангиогенезу и метастазированию рака, непосредственно стимулируя образование ВНЛ за счет активации сигнальных путей Src, ERK и p38. В свою очередь, ВНЛ могут напрямую стимулировать пути TLR9, также влияющие на прогрессирование рака. Помимо этого миелоидные клетки-супрессоры, экспрессирующие CXCR1 и CXCR2, стимулируются посредством ИЛ-8. Это влияет на повышение уровней ВНЛ, которые, в свою очередь, могут захватывать клетки опухолей [43].

R.F. Rayes и соавт. выявили, что уровень ИЛ-8 и его рецептора CXCR2 в сыворотке крови значительно повышается на разных стадиях КРР по сравнению с нормальными образцами. Секретируемый ИЛ-8 значительно стимулирует пролиферацию, проникновение, миграцию и усиливает ангиогенез вокруг опухоли. Более того, стимулированные ИЛ-8 нейтрофилы, выделяемые ВНЛ, способствуют дальнейшей инвазии и пролиферации КРР [44].

Установлено, что образование ВНЛ не только усиливает пролиферацию клеток КРР, но к тому же стимулирует процесс метастазирования. ВНЛ способствуют адгезии циркулирующих опухолевых клеток к печеночной или легочной эндотелиальной поверхности и, таким образом, участвуют в усилении миграции клеток КРР в основные жизненно важные органы и прогностически значимые области организма, такие как печень, легкие и перитонеальная полость. По данным популяционных исследований, примерно у 25-30% пациентов с раком толстой кишки развиваются сопутствующие метастазы в печень, и у большинства из них наблюдается значительное увеличение образования ВНЛ [45-49].

ВНЛ не проявляют цитотоксичности по отношению к захваченным клеткам КРР в печени, но могут повышать их злокачественный потенциал, посредством стимуляции выработки ИЛ-8 опухолью, который, в свою очередь, стимулирует образование еще большего количества ВНЛ, создавая порочный круг, провоцируя прогрессирование метастазов в печень. [45]. Помимо этого было показано, что ВНЛ-ассоциированная молекула клеточной адгезии 1 (CEACAM1), связанная с раково-эмбриональным антигеном (РЭА), стимулирует перемещение клеток КРР в печень как *in vitro*, так и *in vivo* [46].

Помимо анатомических и вышеуказанных иммунологических предпосылок метастазирования КРР в печень важная роль в процессе прогрессирования отводится и дисрегуляции микробиоты кишечника. Многочисленные исследования выявили взаимосвязь между определенными штаммами кишечных бактерий (например, *pks + E. coli* и *Bacteroides fragilis*) и возникновением КРР, а транслокация кишечных бактерий обычно наблюдается во время прогрессирования КРР. Микробиота кишечника формирует микроокружение опухоли через прямой контакт с иммунными клетками

или через свои функциональные метаболиты. Однако вопрос о том, как микробиота кишечника способствует метастазированию КРР, остается спорным. Между тем, недавние исследования выявили распространение бактерий из просвета кишечника в печень, что позволяет предположить роль микробиоты кишечника в формировании опухолевых ниш. Проопухолевые предметастатические ниши в печени характеризуются инфильтрацией иммуносупрессивных клеток и усилением провоспалительных иммунных реакций [47].

**Обсуждение:** Изучение ВНЛ является одним из перспективных направлений онкологии и иммунологии, что подталкивает искать клинические точки применения феномена нетоза и регулирования активности данного процесса. С учётом их роли в канцерогенезе и метастазировании, ВНЛ могут играть роль в персонализации лечения на основании уровней ВНЛ и влиять на течение системной терапии при КРР.

Согласно результатам экспериментальных исследований L. Basyreva и соавт. [48], при продолжительной инкубации цельной крови со свободным 5-фторурацилом (5-ФУ) при определенных концентрациях химиопрепарат способствовал выраженному высвобождению ВНЛ, (максимальное количество ВНЛ образовывалось при концентрации свободного 5-ФУ 0,1 мкг/мл при инкубации от 2 до 3 часов), и увеличение числа ВНЛ в сочетании с неизменным общим количеством лейкоцитов авторы сочли как проявление витального нетоза. Авторы предполагают, что ВНЛ образуются за счет высвобождения митохондриальной ДНК, и нейтрофилы сохраняют ядро и остаются живыми, и сообщается, что около 3% клеток было способно генерировать более одной ВНЛ из одной клетки. В этой экспериментальной работе также было продемонстрировано, что применение 5-ФУ, покрытого композитными полимерными наночастицами, значительно снижало нетоз.

В работах A. Mousset и соавторов [25, 50] высказана гипотеза о том, что стратегическое воздействие на ВНЛ является перспективным направлением для определения комбинированных методов лечения, которые могут помочь противостоять резистентности или повысить эффективность химиотерапии, а также ограничить осложнения вызванных этим видом лечения.

В экспериментальных работах на мышинных моделях данного автора отмечалось повышение уровней почечных показателей, таких как креатинин и мочевины на фоне лечения цисплатином, что может предполагать развитие острого повреждения почек. В ходе наблюдений у исследуемых мышей отмечалось повышение уровней нейтрофилов, образующих ВНЛ в почках мышей, получавших лечение цисплатином, и что таргетинг ВНЛ не только восстанавливает чувствительность раковых клеток к химиотерапии, но и значительно улучшает функцию почек. По заявлению авторов, данные находки согласуются с результатами других аналогичных исследований и могут быть подтверждением того, что побочные эффекты химиотерапии в виде острого почечного повреждения частично опосредованы ВНЛ, образующимися в ответ на лечение.

В работах Li Y. и соавт. изучалась роль ВНЛ на течение химиотерапии КРР. В работах данной группы

исследователей изучалось лечение с применением ингибитора глутаминазы (СВ-839), угнетающего формирование ВНЛ, и химиотерапии 5-ФУ у пациентов с КРР с мутацией PIK3CA, встречающейся у 30% больных. Данный молекулярный вид опухоли был выбран исследователями на том основании, что при предыдущих экспериментальных работах инфильтрация опухоли ВНЛ была значительно меньше [49].

Комбинация ингибиторов ВНЛ и 5-ФУ индуцирует экспрессию ИЛ-8 в опухолевых клетках, которая привлекает нейтрофилы в опухолевую нишу. Эта комбинация также повышает уровень реактивных форм кислорода в нейтрофилах, индуцируя образование ВНЛ. Связанный с ВНЛ катепсин G (CG) проникает в раковые клетки через рецептор для конечных продуктов гликирования (RAGE), после чего CG способен расщеплять белок-секвестрацию 14-3-3ε, высвобождая активный Vcl-2-ассоциированный белок X (Vax), который, в свою очередь, уже активизирует путь апоптоза.

Таким образом, в контексте КРР ВНЛ показали синергизирующую роль в совокупности с противоопухолевой химиотерапией. Так, A. Mousset и соавт. упоминают ранее проведенные клинические испытания 2 фазы с применением данной схемы препаратов, которые не увенчались положительными результатами [51], поскольку у исследуемой выборки отсутствовали объективные ответы, несмотря на положительную связь между повышением уровня ВНЛ и продлением беспрогрессивной выживаемости в биопсиях опухоли после проведенного лечения.

Таким образом, сложности, связанные с переводом многообещающих доклинических результатов в успешные клинические, подчеркивают необходимость учитывать такие факторы, как гетерогенность пациентов, специфические характеристики опухоли и размер выборки.

Одним из прочих клинически значимых ограничивающих лечение побочным эффектом химиотерапии является индуцированная химиотерапией периферическая нейропатия (chemotherapy-induced neuropathy). В ходе исследований C.Y. Wang и соавт. было показано, что у мышей, получавших химиотерапию оксалиплатином, наблюдалось накопление ВНЛ в дорсальных корешковых ганглиях и конечностях, что нарушало микроциркуляцию. В свою очередь, ингибирование образования ВНЛ успешно противодействовало химиотерапевтической гипералгезии и восстанавливало периферическую микроциркуляцию [52].

A. Mousset и соавт. приходят к выводам, что сочетание контроля уровней ВНЛ и целенаправленное влияние на их образование в крови потенциально могут:

1. Уменьшить серьезные побочные эффекты противоопухолевой терапии, такие как острое повреждение почек, нейропатию индуцированную химиотерапией, а также потенциально и гастроинтестинальных осложнений, каждое из которых может являться причиной прекращения системной терапии;

2. Прогнозировать развитие химиорезистентности;

3. Сокращать время затрачиваемое на химиотерапию и влиять на эффективность лечения [25, 51].

Подытоживая, стоит отметить, что, несмотря на актуальность явления нетоза, данный феномен все еще

недостаточно изучен. Для углубления понимания роли формирования ВНЛ необходимо проведение большего количества экспериментальных исследований, помимо этого количества и качества клинических исследований данного феномена при злокачественных новообразованиях на данный момент может быть недостаточно для широкого внедрения уровней ВНЛ как маркера прогноза течения рака или его лечения. Однако, учитывая многообещающие результаты имеющихся работ, исследования в данном направлении потенциально может иметь широкие перспективы для клинического применения.

**Заключение:** Развитие иммунологии и открытие процесса нетоза позволило глубже понять механизмы межклеточных взаимодействий опухолевого микроокружения. Тщательное изучение каждого этапа этого процесса может позволить найти рычаги и мишени, с помощью которых можно будет контролировать и предотвращать прогрессирование а так же уровни внеклеточных нейтрофильных ловушек потенциально могут стать маркерами прогноза течения онкологических заболеваний, и возможно даже быть предиктором осложнений противоопухолевого лечения. Перспективность и малая изученность данного явления рассматривается как актуальная проблема в иммунологии и онкологии.

#### Список использованных источников:

- Xozhaev A.A., Kajdarova D.R., Dzhakipbaeva A.K., Smagulova K.K., Sadykova T.T., Rubanova A.V., Tokbaj A.B. *Epidemiologiya kolorektalnogo raka v Respublike Kazaxstan // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana.* – 2021. – № 3. – С. 9-14 (in Russ.)
- 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: a cancer journal for clinicians.* – 2021. – Т. 71. – № 3. – С. 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Xin Y., Li K., Huang M., Liang C., Siemann D., Wu L., Tang X. *Biophysics in tumor growth and progression: from single mechano-sensitive molecules to mechanomedicine // Oncogene.* – 2023. – Т. 42. – № 47. – С. 3457-3490. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02844-x>
- Nagai N., Kudo Y., Aki D., Nakagawa H., Taniguchi K. *Immunomodulation by inflammation during liver and gastrointestinal tumorigenesis and aging // Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Т. 22. – № 5. – С. 2238. <https://doi.org/10.3390/ijms22052238>
- Xing X., Bai Y., Song J. *The heterogeneity of neutrophil recruitment in the tumor microenvironment and the formation of premetastatic niches // Journal of Immunology Research.* – 2021. – Т. 2021. – С. 1-6. <https://doi.org/10.1155/2021/6687474>
- Jung H.S., Gu J., Kim J.E., Nam Y., Song J.W., Kim H.K. *Cancer cell-induced neutrophil extracellular traps promote both hypercoagulability and cancer progression // PLoS One.* – 2019. – Т. 14. – № 4. – С. e0216055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216055>
- Lin D., Shen L., Luo M., Zhang K., Li J., Yang Q., Zhou J. *Circulating tumor cells: biology and clinical significance // Signal Transduction and Targeted Therapy.* – 2021. – Т. 6. – № 1. – С. 404. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00817-8>
- Onuma A.E., Zhang H., Gil L., Huang H., Tsung A. *Surgical stress promotes tumor progression: a focus on the impact of the immune response // Journal of Clinical Medicine.* – 2020. – Т. 9. – № 12. – С. 4096. <https://doi.org/10.3390/jcm9124096>
- Arelaki S., Arampatzioglou A., Kambas K., Papagoras C., Miltiades P., Angelidou I., Ritis K. *Gradient infiltration of neutrophil extracellular traps in colon cancer and evidence for their involvement in tumour growth // PLoS One.* – 2016. – Т. 11. – № 5. – С. e0154484. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154484>
- Kumar S., Gupta E., Kaushik S., Jyoti A. *An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease // Nature Medicine.* – 2017. – Т. 23. – № 3. – С. 279-287. <https://doi.org/10.1038/nm.4294>
- Ravindran M., Khan M.A., Palaniyar N. *Neutrophil extracellular trap formation: physiology, pathology, and pharmacology //*

*Biomolecules.* – 2019. – Т. 9. – № 8. – С. 365. <https://doi.org/10.3390/biom9080365>

- Metzler K.D., Goosmann C., Lubojemska A., Zychlinsky A., Papayannopoulos V. *A myeloperoxidase-containing complex regulates neutrophil elastase release and actin dynamics during NETosis // Cell Reports.* – 2014. – Т. 8. – № 3. – С. 883-896. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.06.044>
- Honda M., Kubes P. *Neutrophils and neutrophil extracellular traps in the liver and gastrointestinal system // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 206-221. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.183>
- Buzas E.I. *The roles of extracellular vesicles in the immune system // Nature Reviews Immunology.* – 2023. – Т. 23. – № 4. – С. 236-250. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00763-8>
- Rochael N.C., Guimarães-Costa A.B., Nascimento M.T., DeSouza-Vieira T.S., Oliveira M.P., Garcia e Souza L.F., Saraiva E.M. *Classical ROS-dependent and early/rapid ROS-independent release of neutrophil extracellular traps triggered by Leishmania parasites // Scientific Reports.* – 2015. – Т. 5. – № 1. – С. 18302. <https://doi.org/10.1038/srep18302>
- Lai H.J., Doan H.T., Lin E.Y., Chiu Y.L., Cheng Y.K., Lin Y.H., Chiang H.S. *Histones of neutrophil extracellular traps directly disrupt the permeability and integrity of the intestinal epithelial barrier // Inflammatory Bowel Diseases.* – 2023. – Т. 29. – № 5. – С. 783-797. <https://doi.org/10.1093/ibd/izac256>
- Drury B., Hardisty G., Gray R.D., Ho G.T. *Neutrophil extracellular traps in inflammatory bowel disease: pathogenic mechanisms and clinical translation // Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.* – 2021. – Т. 12. – № 1. – С. 321-333. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.03.002>
- Zhang H., Lv H., Weng M., Wang H., Cata J.P., Chen W., Miao C. *Preoperative leukocytosis is associated with increased tumor-infiltrating neutrophil extracellular traps and worse outcomes in esophageal cancer // Annals of Translational Medicine.* – 2020. – Т. 8. – № 3. – С. 190. <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.190>
- Shao B.Z., Yao Y., Li J.P., Chai N.L., Linghu E.Q. *The role of neutrophil extracellular traps in cancer // Frontiers in Oncology.* – 2021. – Т. 11. – С. 714357. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.714357>
- Garley M. *Unobvious Neutrophil Extracellular Traps Signification in the Course of Oral Squamous Cell Carcinoma: Current Understanding and Future Perspectives // Cancer Control.* – 2023. – Т. 30. – С. 10732748231159313. <https://doi.org/10.1177/10732748231159313>
- de Visser K.E., Joyce J.A. *The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth // Cancer Cell.* – 2023. – Т. 41. – № 3. – С. 374-403. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.02.016>
- Karsch-Bluman A., Benny O. *Necrosis in the tumor microenvironment and its role in cancer recurrence // Tumor Microenvironment: Recent Advances.* – 2020. – С. 89-98. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-35727-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-35727-6_6)
- Ding P., Li L., Li L., Lv X., Zhou D., Wang Q., Hu W. *C5aR1 is a master regulator in colorectal tumorigenesis via immune modulation // Theranostics.* – 2020. – Т. 10. – № 19. – С. 8619. <https://doi.org/10.7150/2Fthno.45058>
- Ogawa R. et al. *Loss of SMAD4 promotes colorectal cancer progression by recruiting tumor-associated neutrophils via the CXCL1/8–CXCR2 axis // Clinical Cancer Research.* – 2019. – Т. 25. – № 9. – С. 2887-2899. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3684>
- Moussat A., Lecorgne E., Bourget I., Lopez P., Jenovai K., Cherfils-Vicini J., Albregues J. *Neutrophil extracellular traps formed during chemotherapy confer treatment resistance via TGF-β activation // Cancer Cell.* – 2023. – Т. 41. – № 4. – С. 757-775. e10. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2023.03.008>
- Shinde-Jadhav S., Mansure J. J., Rayes R. F., Marq G., Ayoub M., Skowronski R. *Kassouf, W. Role of neutrophil extracellular traps in radiation resistance of invasive bladder cancer // Nature communications.* – 2021. – Т. 12. – № 1. – С. 2776. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23086-z>
- Yang L., Liu Q., Zhang X., Liu X., Zhou B., Chen J., Song E. et al. *DNA of neutrophil extracellular traps promotes cancer metastasis via CCDC25 // Nature.* – 2020. – Т. 583. – № 7814. – С. 133-138. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2394-6>
- Yang C., Wang Z., Li L., Zhang Z., Jin X., Wu P., Huang J. *Aged neutrophils form mitochondria-dependent vital NETs to promote breast cancer lung metastasis // Journal for Immunotherapy of Cancer.* – 2021. – Т. 9. – № 10. <https://doi.org/10.1136/2Fjtc-2021-002875>
- Li Y., Yang Y., Gan T., Zhou J., Hu F., Hao N., Zhang M. *Extracellular RNAs from lung cancer cells activate epithelial cells and induce neutrophil extracellular traps // International journal of oncology.* – 2019. – Т. 55. – № 1. – С. 69-80. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4808>

30. Zhu B., Zhang X., Sun S., Fu Y., Xie L., Ai P. NF- $\kappa$ B and neutrophil extracellular traps cooperate to promote breast cancer progression and metastasis // *Experimental cell research*. – 2021. – T. 405. – №. 2. – С. 112707. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112707>
31. Albregues J., Shields M.A., Ng D., Park C.G., Ambrico A., Poindexter M.E., Egeblad M. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice // *Science*. – 2018. – T. 361. – №. 6409. – С. eaao4227. <https://doi.org/10.1126/science.aao4227>
32. Kanamaru R., Ohzawa H., Miyato H., Matsumoto S., Haruta H., Kurashina K., Kitayama J. Low density neutrophils (LDN) in postoperative abdominal cavity assist the peritoneal recurrence through the production of neutrophil extracellular traps (NETs) // *Scientific reports*. – 2018. – T. 8. – №. 1. – С. 632. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01036>
33. Miller-Ocuin J.L., Liang X., Boone B.A., Doerfler W.R., Singhi A.D., Tang D. DNA released from neutrophil extracellular traps (NETs) activates pancreatic stellate cells and enhances pancreatic tumor growth // *Oncoimmunology*. – 2019. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1605822>
34. Chu Z.Q., Zhang K.C., Chen L. Neutrophil extracellular traps in gastrointestinal cancer // *World journal of gastroenterology*. – 2021. – T. 27. – №. 33. – С. 5474. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v27.i33.5474>
35. Trejo-Becerril C., Pérez-Cardenas E., Gutiérrez-Díaz B., De La Cruz-Sigüenza D., Taja-Chayeb L., González-Ballesteros M., Dueñas-González A. Antitumor effects of systemic DNase I and proteases in an in vivo model // *Integrative cancer therapies*. – 2016. – T. 15. – №. 4. – С. NP35-NP43. <https://doi.org/10.1177/15347354166631102>
36. Várady C.B., Oliveira A.C., Monteiro R.Q., Gomes T. Recombinant human DNase I for the treatment of cancer-associated thrombosis: A pre-clinical study // *Thrombosis Research*. – 2021. – T. 203. – С. 131-137 <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.04.028>
37. Masucci M.T., Minopoli M., Del S., Pascale G. The emerging role of neutrophil extracellular traps (NETs) in tumor progression and metastasis // *Frontiers in immunology*. – 2020. – T. 11. – С. 554635. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01749>
38. Herranz R., Oto, J., Hueso M., Plana E., Cana F., Castaño M., Medina P. Bladder cancer patients have increased NETosis and impaired DNaseI-mediated NET degradation that can be therapeutically restored in vitro // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – T. 14. – С. 1171065. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1171065>
39. Lewis H. D., Liddle J., Coote J. E., Atkinson S. J., Barker M.D., Bax B.D., Wilson D.M. Inhibition of PAD4 activity is sufficient to disrupt mouse and human NET formation // *Nature chemical biology*. – 2015. – T. 11. – №. 3. – С. 189-191. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1735>
40. Lewis H.D., Liddle J., Coote J.E., Atkinson S.J., Barker M.D., Bax B.D., Wilson D.M. Exosomal KRAS mutation promotes the formation of tumor-associated neutrophil extracellular traps and causes deterioration of colorectal cancer by inducing IL-8 expression // *Cell communication and signaling*. – 2020. – T. 18. – С. 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-0517-1>
41. Carroll G.M., Burns G.L., Petit J.A., Walker M.M., Mathe A., Smith S.R., Pockney P.G. Does postoperative inflammation or sepsis generate neutrophil extracellular traps that influence colorectal cancer progression? A systematic review // *Surgery Open Science*. – 2020. – T. 2. – №. 2. – С. 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.sopen.2019.12.005>
42. Najumudeen A.K., Ceteci F., Fey S.K., Hamm G., Steven R.T., Hall H., Sansom O.J. The amino acid transporter SLC7A5 is required for efficient growth of KRAS-mutant colorectal cancer // *Nature genetics*. – 2021. – T. 53. – №. 1. – С. 16-26. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00753-3>
43. Yang L., Liu L.U., Zhang R., Hong J., Wang Y., Wang J., Hao H. IL-8 mediates a positive loop connecting increased neutrophil extracellular traps (NETs) and colorectal cancer liver metastasis // *Journal of Cancer*. – 2020. – T. 11. – №. 15. – С. 4384. <https://doi.org/10.7150%2Fjca.44215>
44. Rayes R.F., Mouhanna J.G., Nicolau I., Bourdeau F., Giannias B., Rousseau S., Spicer J. D. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis-promoting effects // *JCI insight*. – 2019. – T. 4. – №. 16. <https://doi.org/10.1172%2Fjci.insight.128008>
45. Yazdani H.O., Roy E., Comerci A.J., Van Der Windt D.J., Zhang H., Huang H., Tohme S. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth // *Cancer research*. – 2019. – T. 79. – №. 21. – С. 5626-5639. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0800>
46. Xia Y., He J., Zhang H., Wang H., Tetz G., Maguire C.A., Tsung A. AAV-mediated gene transfer of DNase I in the liver of mice with colorectal cancer reduces liver metastasis and restores local innate and adaptive immune response // *Molecular Oncology*. – 2020. – T. 14. – №. 11. – С. 2920-2935. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12787>
47. Wu J., Dong W., Pan Y., Wang J., Wu M., Yu Y. Crosstalk between gut microbiota and metastasis in colorectal cancer: Implication of neutrophil extracellular traps // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – T. 14. – С. 1296783. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1296783>
48. Basyreva L.Y., Voinova E.V., Gusev A.A., Mikhalechik E.V., Kuskov A.N., Goryachaya A. V., Tsatsakis, A. M. Fluorouracil neutrophil extracellular traps formation inhibited by polymer nanoparticle shielding // *Materials Science and Engineering: C*. – 2020. – T. 108. – С. 110382. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110382>
49. Li Y., Wu S., Zhao Y., Dinh T., Jiang D., Selfridge J.E., Wang Z. Neutrophil extracellular traps induced by chemotherapy inhibit tumor growth in murine models of colorectal cancer // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2024. – T. 134. – №. 5. <https://doi.org/10.1172/JCI175031>
50. Shahzad M. H., Feng L., Su X., Brassard A., Dhoparee-Doomah I., Ferri L.E., Cools-Lartigue J.J. Neutrophil extracellular traps in cancer therapy resistance. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1359.8. <https://doi.org/10.3390/cancers14051359>
51. Mousset A., Albregues J. Neutrophil extracellular traps modulate chemotherapy efficacy and its adverse side effects // *Biology of the Cell*. – 2024. – С. e2400031. <https://doi.org/10.1111/boc.202400031>
52. Zhang C.Y., Lin T.T., Hu L., Xu C.J., Hu F., Wan L., Yang X., Wu X.F., Wang X.T., Li Y., Yin H.Y., Jiang C.Y., Xin H.L., Liu W.T. Neutrophil extracellular traps as a unique target in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *EBioMedicine*. – 2023. – T. 90. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104499>

## АНДАТПА

## КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ЖАСУШАДАН ТЫС НЕЙТРОФИЛЬДІ ТҰЗАҚ ДЕНГЕЙЛЕРІН ҚОЛДАНУ КЕЛЕШЕГІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Ш.С. Нұралы<sup>1</sup>, Қ.Т. Шакеев<sup>1</sup>, Е.М. Тұрғынов<sup>1</sup>, О.А. Пономарева<sup>1</sup>, Н.А. Кабилдина<sup>1</sup>, И.М. Омарова<sup>2</sup>, А.В. Огизбаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Қарағанды медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Қарағанды қ. №3 көпсалалы аурухана», Қарағанды, Қазақстан Республикасы

**Сөйкестік:** Бұл жұмыста нейтрофилдердің иммундық реакциясының балама түрі-нетозға қабілеттілік немесе жасушадан тыс «тұзақтардың» пайда болуын (ЖТТ) бағалауға бағытталған зерттеу ұсынылған. ЖТТ қатерлі ісік канцерогенезі мен метастаз процесіне әсер етеді, ісік микроортасының және ісікпен байланысты қабынудың қалыптасуында рөлі атқарады. Нетоз процесінің зерттелуді ісік микроортасының жасушааралық өзара әрекеттесу механизмдерін тереңірек түсінуге мүмкіндік берді. ЖТТ сонымен қатар әртүрлі онкологиялық аурулардың, сондай-ақ әсіресе колоректальды қатерлі ісіктің болжамды белгілері болуы мүмкін, тіпті ісікке қарсы емдеудің асқынұларының болжаушысы болуы мүмкін.

**Зерттеудің мақсаты** – бұл әдебиет шолу ЖТТ бойынша актуальды мәлімет жүйелеуге және жалпылауға, және осы феноменнің тоқ және тік ішек обьры ағымына әсер етуіне арналған. Осы маркердің онкологиялық практикада потенциалдық клиникалық қолдануың анықтау үшін жасалынған.

**Әдістері:** Pubmed, Web of Science, Scopus, РИНЦ базаларының ішінен түйін сөздер бойынша ізделу және талдау жасалынды; осы әдебиет шолына кейінгі 10 жылдың көлемінде кірген жұмыстар алынды.

**Нәтижелері:** ЖТТ ісіктік ойықша иммундық реакцияны қалыптастыруда және әртүрлі солидті ісіктердің метастаз беру процесінде маңызды рөл атқарады. ЖТТны әртүрлі онкологиялық ауруларда болжамды маркер ретінде пайдалану мүмкіндігі туралы деректер бар. Сондай-ақ, эксперименттік және клиникалық зерттеулер жүргізілді, олар ЖТТ деңгейлерінің ықтимал байланысын және химиотерапияға төзімділіктің қалыптасуын, сондай-ақ химиотерапияның әртүрлі асқынұларының жиілігіне әсерін көрсетті.

Эксперименттік жұмыстардың нәтижелері бойынша 5-фторурацилмен химиотерапиясы ЖТТ түзілуін едәуір арттырады. ЖТТ босату механизміне әсері PIK3CA мутациясы бар колоректальды обыр бар пациенттерде химиотерапия жүргізуде шектеулі клиникалық тиімділікті көрсетті.

ЖТТ феномені әлі де жақсы зерттелмеген және бұл көрсеткішті күнделікті тәжірибеге енгізу үшін көбірек зерттеулер жүргізу қажет; дегенмен, осы бағыттағы зерттеулер клиникалық қолдану үшін келешекте үлкен нәтижелерге ие болуы мүмкін.

**Қорытынды:** Иммунологияның дамуы және нетоз процесінің ашылуы ісік микроортасындағы өзара әрекеттесу механизмдерін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді. Бұл процессті зерттеу онкологиялық аурулардың дамуын және ісікке қарсы емдеудің асқынуларын бақылауға немесе болжауға мүмкіндік береді.

**Түйінді сөздер:** жасушадан тыс нейтрофильді тұзақтар, нетоз, колоректальды қатерлі ісік, онкология, иммунология, биомаркерлер.

## ABSTRACT

### PERSPECTIVES OF USING THE EXTRACELLULAR NEUTROPHIL TRAP LEVELS IN COLORECTAL CANCER: A LITERATURE REVIEW

S. Nuraly<sup>1</sup>, K. Shakeev<sup>1</sup>, E. Turgunov<sup>1</sup>, O. Ponomareva<sup>1</sup>, N.A. Kabilina<sup>1</sup>, I. Omarova<sup>2</sup>, A. Ogizbayeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>"Karaganda Medical University" NCJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;  
<sup>2</sup>Multidisciplinary hospital №3 of Karaganda, Kazakhstan, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** This literature review evaluates an alternative type of neutrophil immune response – the ability for NETosis or forming neutrophil extracellular traps (NETs). NETs influence the processes of carcinogenesis and cancer metastasis and play a role in the formation of tumor microenvironment and tumor-associated inflammation. The study of netosis has provided a deeper understanding of the mechanisms of intercellular interactions of the tumor microenvironment. NETs can also potentially become prognostic markers and predictors of complications of antitumor treatment of various cancers, including colorectal cancer (CRC).

**The study aimed to** summarize and systematize the current information on NETs and the impact of this phenomenon on the course of CRC and metastasis, as well as identify potential clinical points for using this marker in oncological practice.

**Methods:** The articles were searched and selected in Pubmed, Web of Science, Scopus, and RSCI databases by keywords among articles published in the past 10 years.

**Results:** NETs play an important role in the immune response to tumor niches and the metastasis of various solid tumors. There are data on the possibility of using NETs as a prognostic marker in various oncologic diseases. Experimental and clinical studies showed a potential relationship between NET levels and chemotherapy resistance and the impact of chemotherapy on the incidence of various complications. Chemotherapy with 5-Fluorouracil, according to the results of experimental studies, significantly increases the formation of NETs. The influence on the mechanism of NET release showed limited clinical efficacy of chemotherapy in CRC patients with PIK3CA mutation.

The phenomenon of NETs is still poorly understood, and more studies are needed to widely implement this indicator into routine practice; however, research in this direction has the potential to have broad prospects for clinical application.

**Conclusion:** Advances in immunology and the discovery of the netosis process have led to a deeper understanding of the mechanisms of interactions in the tumor microenvironment. Studying this process may make it possible to control or predict cancer progression and complications of antitumor treatment.

**Keywords:** neutrophil extracellular traps (NETs), netosis, colorectal cancer (CRC), oncology, immunology, biomarkers.

**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 – Пономарева О.А., Шакеев К.Т., Кабилдина Н.А.; научный дизайн – Шакеев К.Т., Тургунов Е.М.; исполнение заявленного научного исследования – Нуралы Ш.С.; интерпретация заявленного научного исследования – Нуралы Ш.С., Шакеев К.Т., Пономарева О.А.; создание научной статьи – Нуралы Ш.С., Шакеев К.Т., Омарова И.М., Огизбаева А.В.

**Сведения об авторах:**

**Нуралы Ш.С. (корреспондирующий автор)** – докторант 2 года обучения специальности «Медицина», НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77027631069, e-mail: nuraly@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-0137-3242;

**Шакеев К.Т.** – проф., д.м.н., НАО «Карагандинский Медицинский Университет», зам. дир. по хир. службе КГП на ПХВ МБН№3 Караганда, Республика Казахстан, тел. +77017283603, e-mail: Shakeev@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-7802-1464;

**Тургунов Е.М.** – проф., д.м.н., проректор по научной и клинической работе НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77016119655, e-mail: 0000-Turgunov@qmu.kz, ORCID ID: 0002-6486-3847;

**Пономарева О.А.** – к.м.н., зав. кафедры биомедицины НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77017714620, e-mail: Ponomareva@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-0222-5794;

**Кабилдина Н.А.** – ассоциированный профессор, к.м.н., заведующая кафедры онкологии и лучевой диагностики НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77015338259, e-mail: kabilina@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0002-5616-1829;

**Омарова И.М.** – д.м.н., заведующая отделением химиотерапии Многопрофильной больницы №3 г. Караганды, Республика Казахстан, тел. +77017958698, e-mail: omarovaindira@inbox.ru, ORCID ID: 0000-0002-9136-6643;

**Огизбаева А.В.** – PhD, асоц. Проф. Кафедры скорой медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77023769496, e-mail: eleusizova.a@qmu.kz, ORCID ID: 0000-0003-1006-1870.

**Адрес для корреспонденции:** Нуралы Ш.С., НАО «Карагандинский Медицинский Университет», ул. Гоголя 40, г. Караганда 100000, Республика Казахстан.

# ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРР И ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАКОМ ГЛОТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. СЛОНЕВА<sup>1</sup>, Г.Б. АДильБАЕВ<sup>1</sup>, Е.Б. ҚИСМАЕВ<sup>1</sup>, О.Б. ЕШНИЯЗОВ<sup>1</sup>, Г.Ж. КЫДЫРБАЕВА<sup>1</sup>

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

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак глотки (РГ) представляет собой злокачественные новообразования в области ротоглотки и носоглотки, которые имеют связь с вирусами Эпштейна-Барр (ВЭБ) и папилломы человека (ВПЧ). Оба вируса обладают онкогенным потенциалом, влияя на патогенез РГ.

ВЭБ, которым инфицировано более 90% населения, может вызывать различные доброкачественные и злокачественные заболевания. ВПЧ, особенно типы 16 и 18, является основным онкогенным фактором рака ротоглотки (РРГ). Белки Е6 и Е7, продуцируемые ВПЧ, нарушают действие супрессоров опухолей p53 и Rb, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток.

ВЭБ активизирует латентные белки и регулирует иммунный ответ, тогда как ВПЧ влияет на контроль клеточного цикла через инактивацию p53 и Rb. РРГ, вызванный ВПЧ, имеет лучший прогноз по сравнению с раком, ассоциированным с ВЭБ, из-за более высокой чувствительности к лечению.

**Цель исследования** – систематизация данных литературы для оценки диагностической и прогностической значимости ВЭБ и ВПЧ, связанных с РГ, для улучшения программ ранней диагностики и первичной профилактики опухолей головы и шеи.

**Методы:** Проведен литературный обзор по ключевым словам исследования в базах данных PubMed и MedLine с 2015 года.

**Результаты:** Исследования показывают, что ВЭБ и ВПЧ имеют важное значение в диагностике и в прогнозировании РГ. Наличие ВЭБ в опухолевых клетках может служить маркером более агрессивного течения болезни, однако в некоторых случаях ассоциируется с лучшими результатами лечения. Пациенты с ВПЧ-положительными опухолями имеют лучшие прогнозы и более благоприятный ответ на лечение по сравнению с ВПЧ-отрицательными случаями. Оба вируса играют важную роль в патогенезе РГ, и их диагностика и характеристика могут существенно повлиять на тактику лечения и прогнозирование исхода заболевания.

**Заключение:** ВЭБ и ВПЧ играют ключевую роль в патогенезе РГ, однако их механизмы действия и клинические исходы различаются. ВЭБ чаще ассоциируется с РНГ, а ВПЧ — с РРГ, причем последний чаще встречается в западных странах и демонстрирует более благоприятный прогноз. Будущие исследования должны быть направлены на разработку более эффективных методов профилактики, диагностики и лечения этих вирусов.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), вирус папилломы человека (ВПЧ), рак глотки, диагностика.

**Введение:** Рак глотки (РГ) — это злокачественные новообразования (ЗНО), возникающие в области ротоглотки и носоглотки. Основными инфекционными агентами, связанными с развитием этих опухолей, являются вирусы Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирус папилломы человека (ВПЧ). ВЭБ, который является членом семейства герпесвирусов, и ВПЧ, член семейства папилломавирусов, оказывают разное влияние на патогенез РГ, но оба имеют значительный онкогенный потенциал.

Данные вирусы являются наиболее частой причиной инфекционных онкологических заболеваний. ВПЧ и ВЭБ связаны с 38% всех вирус-ассоциированных ЗНО [1]. Основная доля вирус-ассоциированных видов рака развиваются после длительного латентного периода, который может занимать от 15 до 40 лет [2].

Преимущественный путь передачи ВЭБ — воздушно-капельный. В наши дни стало известно, что распространению ВЭБ также могут способствовать трансплантация органов и переливание крови [2,3].

По данным за 2019 год, ВПЧ вызвал 620 000 случаев онкологических заболеваний среди женщин и 70 000 среди мужчин. Из всех ВПЧ-ассоциированных ЗНО у женщин 93% составляют заболевания шейки матки. В 2022 году рак шейки матки оказался на четвертом месте среди главных причин онкологических заболеваний и смертей от рака среди женщин, с 660 000 новыми случаями заболевания и приблизительно 350 000 летальными исходами по всему миру [4]. ВПЧ связан с более чем 90% случаев РШМ и около 70% случаев рака ротоглотки (РРГ).

По оценкам Международного агентства по исследованию рака (МАИР), во всем мире 10% случаев рака с вирусными инфекциями [5].

ВЭБ и ВПЧ высокого риска были классифицированы как канцерогенные агенты группы 1 (точно установленные) для человека. ВЭБ этиологически связан с лимфомой Беркитта, экстра nodальной НК/Т-клеточной лимфомой (т.е. носового типа), лимфома Ходжкина, карцинома носоглотки (КН) и лимфоэпителиомоподобная карцинома [6].



ВЭБ, впервые обнаруженный в 1964 году, ассоциируется с рядом ЗНО, включая рак носоглотки (РНГ). РНГ – это одна из наиболее распространенных опухолей головы и шеи, особенно в эндемичных районах, таких как Китай, Юго-Восточная Азия и Северная Африка. ВЭБ вызывает трансформацию эпителиальных клеток носоглотки через активацию латентных белков, таких как латентный мембранный белок-1 (latent membrane protein 1, LMP1), который действует как онкоген, активируя сигнальные пути NF- $\kappa$ B и JAK/STAT. Эти молекулярные процессы приводят к снижению апоптоза, усилению клеточной пролиферации и миграции клеток

**Цель исследования** – систематизация данных литературы для оценки диагностической и прогностической значимости ВЭБ и ВПЧ, связанных с РГ, для улучшения программ ранней диагностики и первичной профилактики опухолей головы и шеи.

**Материалы и методы:** Был проведен литературный обзор научных и клинический исследований из базы PubMed, MedLine по основным ключевым словам и словосочетаниям: «вирус Эпштейна-Барр, ассоциированный с раком глотки», «вирус папилломы человека, ассоциируемый с раком глотки», «диагностическая и прогностическая значимость вируса Эпштейна-Барр и вируса папилломы человека». В процедуре поиска были использованы фильтры: дата публикации с 2015 г. по настоящее время.

**Результаты:** Предположительно, существует специфическое сочетание варианта ВЭБ и конкретного человека. Тип эукоцитарного антигена необходим для того, чтобы пролиферирующие эпителиальные клетки могли избежать иммунного контроля [7]. Распространение гистологического подтипы назофарингеальной плоскоклеточной карциномы (НПК) и предполагаемые этиологические факторы также различаются в зависимости от географических регионов. Согласно классификации опухолей головы и шеи ВОЗ, НПК подразделяется на 3 основных типа: ороговевающий плоскоклеточный рак (ОПР), неороговевающий рак (НР) и базалоидный плоскоклеточный рак. НК можно разделить на дифференцированные и недифференцированные формы. В эндемичных районах с высокой заболеваемостью до 99,6% опухолей НР имеют подтип ОПР, который более тесно связан с положительным результатом на ВЭБ, чем другие подтипы. В неэндемичных районах с низкой заболеваемостью распространенность подтипа НР значительно ниже, в то время как распространенность ОПР выше, чем в эндемичных регионах. [8].

Для сравнения: в неэндемичных районах с низкой заболеваемостью распространенность подтипов (НР) значительно ниже, тогда как распространенность (ОПР) выше, чем в эндемичных районах.

Предполагается, что инфекция ВПЧ высокого риска является одним из этиологических факторов, вызывающих НК у людей европеоидной расы. В одном из исследований у пациентов с ВПЧ-положительными и ВЭБ-положительными опухолями общая выживаемость была значительно выше, чем у пациентов с ВЭБ/ВПЧ-отрицательными опухолями [9, 10].

Предыдущие исследования вирусных инфекций у НПК в основном сообщали о небольших и гетерогенных группах пациентов, проходивших лечение в 1 или

2 учреждениях. Таким образом, данные о прогностической ценности ВЭБ и ВПЧ у НПК ограничены. Целью этого ретроспективного популяционного исследования было описать статус ВЭБ и ВПЧ в случаях финских НПК и связать их с гистопатологическими подтипами НПК и выживаемостью пациентов.

Имеются данные о зависимости ВПЧ и рака полости рта. По результатам исследования «Распространенность ВПЧ-индуцированного рака полости рта и ротоглотки в Казахстане и его прогностическая значимость», проведенного на базе АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (Алматы, Казахстан), анализ заболеваемости ВПЧ среди больных ЗНО полости рта и ротоглотки в Республике Казахстан имеет важное клиническое значение, так как присутствие ВПЧ в опухоли является благоприятным прогностическим признаком течения заболевания. Наибольшие показатели выживаемости у пациентов с ЗНО ротоглотки и полости рта, ассоциированными с ВПЧ (93%), объясняются более высоким ответом на химиотерапию и лучевую терапию по сравнению с пациентами без ВПЧ (82%). Наличие высокого уровня пролиферативной активности белка p16 в опухолях ротоглотки и полости рта также связано с инфекцией ВПЧ и может использоваться в качестве маркера для диагностики ВПЧ-ассоциированных опухолей этих локализаций. Данные результаты послужат разработке методов ранней диагностики и усовершенствованию методов первичной профилактики РГ.

**Обсуждение:** Почему вирус вызывает рак? Вирусные инфекции являются одной из наиболее частых причин инфекционных раковых заболеваний, составляя около 12-15% всех случаев. ВПЧ и ВЭБ ассоциированы с 38% всех вирус-ассоциированных злокачественных опухолей. Большинство типов рака, связанных с вирусами, развиваются после длительного латентного периода, который может продолжаться от 15 до 40 лет [2, 11, 12].

Онкогенные вирусы включают различные группы ДНК- и РНК-вирусов, которые являются важными, но не всегда достаточными для возникновения всех видов злокачественных опухолей [2]. Общей чертой является то, что рак развивается лишь у небольшого числа людей, длительно инфицированных вирусами, и только после многих лет носительства хронической инфекции [4, 13].

Оба вируса имеют различный механизм воздействия на клеточные процессы. ВЭБ в основном действует через активацию латентных мембранных белков и регуляцию иммунного ответа, тогда как ВПЧ изменяет контроль клеточного цикла через инактивацию p53 и Rb. Исследования показывают, что РРГ, вызванный ВПЧ, имеет лучший прогноз, чем рак, ассоциированный с ВЭБ или классическими факторами риска. Это объясняется более высокой чувствительностью ВПЧ-положительных опухолей к лечению (особенно к химиолучевой терапии).

На данный момент главным подтверждением вирусной природы опухолей является выявление вируса или его компонентов в опухолевых клетках с помощью моноклонального анализа. Этот метод позволяет подтвердить наличие хронической инфекции, предшествующей злокачественной трансформации, а также обнаружить вирусные онкогены, которые способствуют запуску опухолевого процесса.

Вирусный канцерогенез делится на два основных типа: прямой и косвенный. Прямой механизм заключается в том, что после инфицирования вирус сохраняется в клетке как независимый генетический элемент либо в виде эпасомы (как это происходит у вирусов герпеса), либо интегрируется в геном хозяина (например, у ретровирусов или вируса гепатита В). Это может привести к инаktivации генов p53 и pRB, геномной нестабильности, увеличению числа мутаций, изменению длины теломеров, а также нарушению клеточной полярности и образованию miRNA. Косвенный механизм включает хроническое воспаление и оксидативный стресс в нормальных клетках, вызванные продукцией провоспалительных цитокинов инфицированными клетками (например, при вирусе гепатита С), что приводит к длительной антигенной стимуляции. Вирусы также могут вызывать иммуносупрессию в окружающих тканях, разрушая или нарушая функции CD8+ лимфоцитов (например, при ВИЧ, ВЭБ или KSHV) [13-15].

ВПЧ принадлежат к семейству *Papillomaviridae*, и на сегодняшний день известно более 100 типов этих вирусов, которые участвуют в развитии различных заболеваний. Они подразделяются на две группы: низкого и высокого риска. К низкому риску относятся подтипы 6 и 11, которые вызывают образование кожных и аногенитальных кондилом, а также папилломатоз верхних дыхательных путей, редко ведущие к злокачественному преобразованию. Подтипы 16 и 18 относятся к высокому риску и чаще связаны с развитием злокачественных опухолей. Тип 16 в основном ассоциируется с раком ротоглотки (до 95%) и инвазивным раком шейки матки (до 70%), а тип 18 – с плоскоклеточной карциномой различных локализаций. ВПЧ передается контактным и половым путями. Характерной особенностью этого вируса является его способность длительно сохраняться в организме без явных клинических признаков. У 50-60% инфицированных можно выявить антитела к ВПЧ. Естественный процесс развития опухолей, ассоциированных с ВПЧ, обычно занимает от 10 до 30 лет с момента первичного заражения. Патогенез опухолевой прогрессии на фоне ВПЧ-инфекции включает изменения в экспрессии вирусных онкогенов на разных стадиях заболевания, а также накопление мутаций в геноме хозяина. Клинически это проявляется эпителиальными изменениями, такими как CIN-1, CIN-2, CIN-3. Главными онкопротеинами являются E6 и E7, которые необходимы для поддержания злокачественного состояния, так как они инактивируют гены ретинобластомы и p53. Это имеет важное значение, поскольку такая инаktivация приводит к повышению уровня p16INK4A (ингибитора циклин-зависимой киназы 2A/опухолевого супрессора 1), который используется в качестве маркера онкогенной ВПЧ-инфекции [13, 16].

Обзор литературы показывает существенные колебания в частоте выявления ВПЧ при заболеваниях полости рта и глотки, которые колеблются от 0 до 100% в разных исследованиях. Так, комплексный анализ 60 исследований, проведенных в различных регионах мира, показал, что более 25% случаев злокачественных опухолей головы и шеи связаны с инфекцией ВПЧ [16, 17].

Диагностика ВЭБ, ассоциированного с РНГ, осуществляется с помощью выявления специфических антител

к ВЭБ, таких как EBNA1 и VCA. ПЦР для выявления ДНК ВЭБ в опухолевой ткани также является стандартным методом диагностики. Для ВПЧ, ассоциированного с РГ, используется ПЦР для выявления ДНК ВПЧ, а также иммуногистохимические методы для выявления белков E6 и E7 [18].

Один из основных методов борьбы с заболеванием, связанными с ВПЧ, является первичная профилактика в форме вакцинации против данного вируса.

В 2014 году была утверждена девятивалентная вакцина, которая охватывает пять дополнительных типов ВПЧ (31, 33, 45, 52 и 58). В июне 2020 года FDA расширило показания для применения этой вакцины, разрешив ее использование для профилактики рака ротоглотки и других опухолей головы и шеи. Эти показания были одобрены в рамках ускоренной процедуры, основанной на доказанной эффективности вакцины в предотвращении аногенитальных заболеваний, связанных с ВПЧ. Вакцина рекомендована как для женщин, так и для мужчин в возрасте от 9 до 45 лет. Всемирная организация здравоохранения заявляет, что современные вакцины против ВПЧ (типы 16/18) способны предотвратить более 90% случаев рака ротоглотки, вызванного ВПЧ [2, 16, 19].

Традиционные методы лечения рака головы и шеи включают хирургическое вмешательство, радиотерапию и химиотерапию. Однако для вирус-ассоциированных опухолей развиваются новые подходы. ВПЧ, в том числе его типы 16 и 18, является одной из главных причин развития рака шейки матки, ротоглотки, анальной области, влагалища, половых губ и полового члена. Наиболее действенным методом уменьшения заболеваемости и смертности от этих опухолей является прививка. В медицинской практике применяются двухвалентная вакцина Церварикс, предназначенная для защиты от типов 16 и 18, и четырехвалентная вакцина Гардасил, которая защищает от типов вируса 16, 18, 6 и 11. Главная цель вакцинации состояла в предотвращении предраковых и раковых изменений на шейке матки, вызванных ВПЧ. В странах, где вакцинация девочек-подростков была введена 5-10 лет назад (например, в Австралии и Дании), наблюдается снижение уровня заражения ВПЧ среди привитых на 90%, а также уменьшение случаев генитальных кондилом на 90% и снижение частоты выявления CIN2-3 на 85%. Чтобы вакцинация повлияла на снижение заболеваемости раком шейки матки, потребуется больше времени, поскольку риск развития этого рака возрастает через 15-20 лет после начала вирусносительства. Тем не менее, уже имеющиеся данные подтверждают высокую эффективность вакцинной профилактики [19].

Значение вакцинопрофилактики ВПЧ для нашей страны сложно переоценить. Снижение заболеваемости и, соответственно, смертности от таких широко распространенных опухолей, как рак шейки матки и рак ротоглотки, невозможно без применения профилактических мероприятий, одним из которых является вакцинация. В условиях отсутствия скрининговых программ и ранней диагностики злокачественных опухолей, ассоциированных с ВПЧ, вакцинация является экономически оправданным методом профилактики этих заболеваний в Республике Казахстан. Онкологам не-

обходимо приложить все усилия для того, чтобы включить вакцину от ВПЧ в национальный календарь прививок.

**Заключение:** Вирусы Эпштейна-Барр и папилломы человека играют ключевую роль в патогенезе РГ, однако их механизмы действия и клинические исходы различаются. ВЭБ чаще ассоциируется с РНГ, а ВПЧ — с РРГ, причем последний чаще встречается в западных странах и демонстрирует более благоприятный прогноз. Будущие исследования должны быть направлены на разработку более эффективных методов профилактики, диагностики и лечения этих вирусов.

**Список использованных источников:**

1. Shi Y., Peng S.L., Yang L.F., Chen X., Tao Y.G., Cao Y. Co-infection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in human tumorigenesis // *Chinese J. Cancer.* – 2016. – Vol. 16. – Art. no. 35. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0079-1>
2. Хланта Д.А. Генс Г.П. Взаимодействие вируса Эпштейна-Барр и вируса папилломы человека в канцерогенезе шейки матки. Возможности профилактики // *Доктор.Ру.* 2022. – Т. 21 (1). – С. 59-64 [Xlanta D.A. Gens G.P. Vzaimodejstvie virusa E'pshtejna-Barr i virusa papillomy cheloveka v kancerogeneze shejki matki. Vozmozhnosti profilaktiki // *Doktor.Ru.* 2022. – Т. 21 (1). – С. 59-64 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2022-21-1-59-64>
3. Styczynski J., Tridello G., Gil L., Ljungman P., Hoek J., Iacobelli S., Ward K.N., Cordonnier C., Einsele H., Socie G., Milpied N., Veelken H., Chevallier P., Yakoub-Agha I., Maertens J., Blaise D., Cornelissen J., Michall M., Daguindau E., Petersen E., Passweg J., Greinix H., Duarte R.F., Kröger N., Dreger P., Mohty M., Nagler A., Cesaro S. Impact of donor Epstein-Barr virus serostatus on the incidence of graft-versus-host disease in patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation: a study from the acute leukemia and infectious diseases working parties of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34(19). – P. 2212-2220. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2405>
4. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., Ghissassi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Freeman C., Galichet L., Cogliano V. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—PartB: biological agents // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10(4). – P. 321. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70096-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70096-8)
5. Rickinson A.B. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research // *Semin. Cancer Biol.* – 2014. – Vol. 26. – P. 99-115. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.04.004>
6. Morales-Sánchez A., Fuentes-Pananá E.M. Human viruses and cancer // *Viruses.* – 2014. – Vol. 6 (10). – P. 4047-4079. <https://doi.org/10.3390/v6104047>
7. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Maxwell D., Parkin D.F., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136. – P. 386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>

8. Stenmark M.H., McHugh J.B., Schipper M., Walline H.M., Komarck C., Feng F.Y., Worden F.P., Wolf G.T., Chepeha D.B., Prince M.E., Bradford C.R., Mukherji S.K., Eisbruch A., Carey T.E. Nonendemic HPV-positivenasopharyngeal carcinoma: association with poor prognosis // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2014. – Vol. 88. – P. 580-588. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.11.246>
9. Svajdler M.Jr., Kaspirovka J., Mezencev R., Laco J., Torday T., Dubinsky P., Straka L., Michal M., Skalova A. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma in a non-endemic eastern European population // *Neoplasma.* – 2016. – Vol. 63. – P. 107-113. [https://doi.org/10.4149/neo\\_2016\\_013](https://doi.org/10.4149/neo_2016_013)
10. Shi Y., Peng S.L., Yang L.F., Chen X., Tao Y.G., Cao Y. Co-infection of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in human tumorigenesis // *Chin. J. Cancer.* – 2016. – Vol. 35. – P. 16. <https://doi.org/10.1186/s40880-016-0079-1>
11. Cunnea P., Fotopoulou C., Ploski J., Trillsch F., Mahner S., Kessler M. Changes in Stem Cell Regulation and Epithelial Organisation during Carcinogenesis and Disease Progression in Gynaecological Malignancies // *Cancers.* – 2021. – Vol.13(13). – Art. no. 3349. <https://doi.org/10.3390/cancers13133349>
12. Schiller J.T., Lowy D.R. Virus infection and human cancer: an overview // *Recent Results Cancer Res.* – 2014. – Vol. 193. – P. 1-10. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-38965-8>
13. Чубенко В.А. Вирус-ассоциированные опухоли с точки зрения клинициста: от эпидемиологии до лечения // *Практ. онкол.* – 2018. – Т. 19 (4). – С. 311-323 [Chubenko V.A. Virus-associirovannye opuxoli s toчки zreniya klinicista: ot e'pidemiologii do lecheniya // *Prakt. onkol.* – 2018. – Т. 19 (4). – С. 311-323 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36819948>
14. Berman T.A., Schiller J.T. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123 (12). – P. 2219-2229. <https://doi.org/10.1002/cncr.30588>
15. Su Z.Y., Siak P.Y., Leong C.-O., Cheah S.-C. The role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma // *Front. Microbiol.* – 2023. – Vol. 14-2023. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1116143>
16. Винокурова С.В., Катаргин А.Н. Вирус папилломы человека и заболевания верхних дыхательных путей: рак головы и шеи и респираторный папилломатоз. Head and Neck/Голова и шея. Российское издание. – 2023. – Т. 11 (1). – С. 62-73 [Vinokurova S.V., Katargin A.N. Virus papillomy cheloveka i zabolevaniya verxnix dyxatel'nyx putej: rak golovy i shei i respiratornyj papillomatoz // *Head and Neck/Golova i sheya. Rossijskoe izdanie.* – 2023. – Т. 11 (1). – С. 62-73 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.25792/HN.2023.11.1.62-73>
17. Johnson D.E., Burtneess B., Leemans C.R., Lui V.Y., Bauman J.E., Grandis J.R. Head and neck squamous cell carcinoma: Impact of HPV status on epidemiology, staging, prognosis, and treatment // *Ann. Rev. Med.* – 2020. – Vol. 6(1). – P. 92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
18. Giovanni D., Corica C. Human Papilloma Virus vaccine and prevention of head and neck cancer, what is the current evidence? // *Oral Oncol.* – 2021. – Vol. 115. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105168>
19. Aggarwal N., Yadav J., Thakur K., Bibban R., Chhokar A., Tripathi T., Bhat A., Singh T., Jadli M., Singh U., Kashyap M.K., Bharti A.C. Effect of Prophylactic Human Papillomavirus (HPV) Vaccination on Oral HPV Infections Among Young Adults in the United States // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36(3). – P. 262-267. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.0141>

АНДАТПА

**ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСЫНЫҢ ЖӘНЕ ЖҮТҚЫНШАҚ ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН БАЙЛАНЫСТЫ АДАМ ПАПИЛЛОМАВИРУСЫНЫҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ БОЛЖАМДЫҚ МАҢЫЗЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ**

**Н.В. Слонева<sup>1</sup>, Ф.Б. Әділбаев<sup>1</sup>, Е.Б. Қисмаев<sup>1</sup>, О.Б. Ешиязов<sup>1</sup>, Г.Ж. Қыдырбаева<sup>1</sup>**

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

**Сөйкестік:** Бұл Өзектілігі: Жұтқынышақтың қатерлі ісігі (ЖҚІ) – Эпштейн-Барр (ЭБВ) және адам папиллома вирустарымен (АПВ) байланысты ауыз-жұтқынышақ пен мұрын-жұтқынышақ аймағындағы қатерлі ісіктер (МЖҚІ). Екі вирустың да онкогендік потенциалы бар, олар ЖҚІ патогенезіне әсер етеді.

Халықтың 90% – астамын ЭБВ жұқтырған және ол өртүрлі қатерсіз және қатерлі ауруларды тудыруы мүмкін. АПВ, әсіресе 16 және 18 типтері, ауыз-жұтқынышақ қатерлі ісігінің (АЖҚІ) негізгі онкогендік факторы болып табылады. АПВ өндіретін Е6 және Е7 ақуыздары р53 және Rb ісік супрессорларының әсерін бұзады, бұл жасушалардың бақылаусыз көбеюіне әкеледі.

ЭБВ жасырын ақуыздарды белсендіреді және иммундық жасауапты реттейді, ал АПВ р53 және Rb инактивациясы арқылы жасуша циклін басқаруға әсер етеді. ЭБВ байланысты АЖҚІ қарағанда АПВ туындаған АЖҚІ жақсы болжамға ембеуге сезімталдығы жоғары болғандықтан ие болып саналады.

**Зерттеудің мақсаты** – бас және мойын ісіктерінің ерте диагностикасы мен бастапқы алдын алу бағдарламаларын жақсарту үшін ЭБВ және АПВ байланысты ЖҚІ диагностикалық және болжамдық маңыздылығын бағалау үшін әдебиет деректерін жүйелеу.

**Әдістері:** 2015 жылдан бастап PubMed және MedLine дерекқорларында зерттеудің негізгі сөздері бойынша әдеби шолу жүргізілді.

**Нәтижелері:** Зерттеулер ЭБВ және АПВ ЖҚІ диагностикасы мен болжауында маңызды екенін көрсетеді. Ісік жасушаларында ЭБВ болуы аурудың агрессивті ағымының белгісі бола алады, бірақ кейбір жағдайларда емдеудің жақсы нәтижелерімен де байланысты. Емделушілердегі АПВ оң ісіктері мен АПВ теріс ісіктері жағдайлармен салыстырғанда оң ісіктері жақсы болжамдар және емдеуге қолайлы жасау береді. Екі вирус та ЖҚІ патогенезінде маңызды рөл атқарады және олардың диагностикасы мен сипаттамасы емдеу тактикасына және аурудың нәтижесін болжауға айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

**Қорытынды:** ЭБВ және АПВ ЖҚІ патогенезінде шешуші рөл атқарады, бірақ олардың әсер ету механизмдері мен клиникалық нәтижелері әртүрлі. ЭБВ көбінесе МЖҚІ — мен, ал АПВ АЖҚІ-мен байланысты, соңғысы батыс елдерінде жиі кездеседі және қолайлы болжамды көрсетеді. Болашақ зерттеулер осы вирустардың алдын-алу, диагностикалау және емдеудің тиімді әдістерін жасауға бағытталуы керек.

**Түйінді сөздер:** Эпштейн-Барр вирусы (ЭБВ), адам папилломавирусы (АПВ), жұтқыншақ қатерлі ісігі, диагностика.

## ABSTRACT

### DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF EPSTEIN-BARR VIRUS AND HUMAN PAPILLOMAVIRUS ASSOCIATED WITH THROAT CANCER: A LITERATURE REVIEW

N.V. Sloneva<sup>1</sup>, G.B. Adilbayev<sup>1</sup>, E.B. Kismayev<sup>1</sup>, O.B. Yeshniyazov<sup>1</sup>, G.Zh. Kydyrbayeva<sup>1</sup>

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

**Relevance:** Pharyngeal cancer (PC) is a malignant neoplasm in the oropharynx and nasopharynx associated with Epstein-Barr viruses (EBV) and human papillomavirus (HPV). Both viruses have oncogenic potential, affecting the pathogenesis of PC.

EBV, which infects more than 90% of the population, can cause various benign and malignant diseases. HPV, especially types 16 and 18, is the main oncogenic factor of oropharyngeal cancer (OPC). The E6 and E7 proteins produced by HPV disrupt the action of tumor suppressors p53 and Rb, which leads to uncontrolled cell proliferation.

EBV activates latent proteins and regulates the immune response, whereas HPV affects cell cycle control by inactivating p53 and Rb. HPV-induced PC has a better prognosis compared to EBV-associated cancer due to higher sensitivity to treatment.

**The study aimed to** systematize literature data on assessing the diagnostic and prognostic significance of EBV and HPV associated with PC and improve programs for early diagnosis and primary prevention of head and neck tumors.

**Methods:** Since 2015, a literature review has been conducted on the study's keywords in the PubMed and MedLine databases.

**Results:** Studies show that EBV and HPV are important in the diagnosis and prognosis of PC. The EBV presence in tumor cells can mark a more aggressive course of the disease. However, in some cases, it is associated with better treatment results. Patients with HPV-positive tumors have better prognoses and a more favorable response to treatment compared to HPV-negative cases. Both viruses play an important role in the pathogenesis of PC, and their diagnosis and characterization can significantly affect treatment tactics and prognosis of the outcome of the disease.

**Conclusion:** EBV and HPV play key roles in the pathogenesis of RG, but their mechanisms of action and clinical outcomes differ. EBV is more often associated with nasopharyngeal cancer, and HPV is associated with OPC. The latter is more common in Western countries and has a more favorable prognosis. Future research should focus on developing more effective prevention, diagnosis, and treatment methods for these viruses.

**Keywords:** Epstein-Barr virus (EBV), human papillomavirus (HPV), pharyngeal cancer, diagnostics.

**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 в концепцию – Адильбаев Г.Б., Ешниязов О.Б., Қисмаев Е.Б., Кыдырбаева Г.Ж.; научный дизайн, интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Слонева Н.В., Қисмаев Е.Б.; исполнение заявленного научного исследования – Слонева Н.В., Қисмаев Е.Б., Ешниязов О.Б.

**Сведения об авторах:**

**Слонева Н.В. (корреспондирующий автор)** – хирург-онколог Центра опухолей головы и шеи АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77783149680, e-mail: nina9202@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6499-9667;

**Адильбаев Г.Б.** – д.м.н, профессор, заслуженный деятель РК Центра опухолей головы и шеи АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7772480660, e-mail: g.adilbaev@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-5589-1344;

**Қисмаев Е.Б.** – резидент-онколог Центра опухолей головы и шеи АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77088587996, e-mail: ksmv71@gmail.com, ORCID ID: 0009-0000-7489-3049;

**Ешниязов О.Б.** – химиотерапевт-онколог Центра опухолей головы и шеи АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77014449466, e-mail: eshniyazov.orazbek@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-9625-0148;

**Кыдырбаева Г.Ж.** – к.м.н, хирург-онколог Центра опухолей головы и шеи АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7772480660, e-mail: kydgulkaz@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-2586-6455.

**Адрес для корреспонденции:** Слонева Н.В., АО «Каззахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», пр. Абая 91, Алматы 050060, 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

