

ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№2 (64) 2022



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

№2 (64) 2022

DOI журнала 10.52532/2521-6414

DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2022-2-64-1-88

Научно-практический журнал Казахского НИИ онкологии и радиологии

Редакционный совет:

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

Редакционная коллегия:

Главный редактор -

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

Зам. главного редактора -

Шинболатова А.С. – МРН, КазНИИОиР, Алматы

Административный редактор -

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

Внештатный редактор-корректор -

Васильева Т.В. – КазНИИОиР, Алматы

Редакторы перевода -

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

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

Верстка -

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

Ответственный секретарь -

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

Члены редколлегии:

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

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

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

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

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

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

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

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

Ишкинин Е.И. – PhD, АОЦ, г. Алматы

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

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

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

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

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

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

MPHTI: 76.29.49
ISSN: 2663-4864 (English version - Online),
Linking ISSN (ISSN-L): 2663-4856.
URL: http://oncojournal.kz/english_version/
Dates of publication: 2017-9999.
Registered at ISSN International Centre on 26/02/2019
Подписной индекс: 74684
Тип. ИП «Apple-print».
Зак. № 10. Тираж 500 экз.
Журнал выпускается 1 раз в квартал

Содержание

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

| | |
|--|---|
| Zh.B. Telmanova, A.K. Axarin, A.O. Oralbek, S.T. Orozbaev, K.T. Kulayev, N.Z. Sharambayev, Y.K. Kuandykov, Z.A. Bilalova, G.S. Igissinova, K.R. Rustemova, I.O. Kudaibergenova, N.S. Igissinov. The impact of Covid-19 on the incidence of rectal cancer in Kazakhstan: results of component analysis | 4 |
|--|---|

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

| | |
|--|---|
| С.О. Осикбаева. Определение синергетического влияния куркумина и карназоловой кислоты на пролиферацию раковых клеток простаты | 9 |
|--|---|

ДИАГНОСТИКА

| | |
|--|----|
| Ж.М. Аманкулов. Ассоциация активности натуральных киллеров с частотой выявления колоректальных неоплазий при скрининге | 14 |
| А.С. Панина, Ж.Ж. Жолдыбай, Е.К. Туркинбаев, Т.Н. Сейсенбаев, А.У. Тусупова, А.А. Мұхамеджан. Характеристика узловых образований Lung-RADS 4A и 4B категорий, обнаруженных при скрининге рака легкого с применением низкодозной компьютерной томографии | 19 |

ЛЕЧЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Т.Т. Аманов. Методика наложения швов при эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомозе при операциях на пищеводе и желудке | 24 |
| А.К. Тулемисов. Анализ комплексного подхода к хирургическому лечению каротидной хемодектомы в условиях Национального Научного Онкологического Центра (г. Нур-Султан, Казахстан) | 28 |

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

| | |
|---|----|
| Д.Р. Кайдарова, М.С. Дмитренко, Н.А. Чичуа, К.К. Смагулова, Р.З. Абдрахманов, С.Н. Калдарбеков, П.Б. Қалмен. Клинический случай лечения рака молочной железы у пациента мужского пола | 33 |
| С.А. Копочкина, А.А. Гончарова, З.Д. Душимова, А.Н. Быковская, К.А. Тохмолдаева, М.М. Жараспаева. Медуллобластома у пациента 16 лет: Клинический случай | 39 |
| Ж.У. Пысанова. Метод хирургического лечения опухоли грудины: Клинический случай | 44 |
| А.Р. Сатанова, Д.Р. Кайдарова, Е.К. Кукубасов, О.О. Бертлеуов, Д.Б. Калдыбеков, Р.О. Болатбекова. Тотальная вагинэктомия при рецидивах гинекологического рака: Серия клинических случаев | 49 |

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

| | |
|---|----|
| К.В. Бактикулова, С.С. Курмангалиева, В.А. Тойманова, Х.И. Кудобаева, Е.Ш. Базаргалиев, Н.С. Сагиндыкова. Роль дифференциальных маркеров CD 200, CD103, CD11c в диагностике хронических В-лимфопрлиферативных заболеваний методом проточной цитофлуориметрии: Обзор литературы | 53 |
| Ж.М. Жуманбаева, А.С. Крыкпаева, А.С. Серикбаев, Н.С. Рахматуллина, Г.Т. Айтмурзинова, А.А. Сеиткабылов. Медициналық қызметкерлер арасындағы эмоционалды жану синдромы: Әдебиетке шолу | 59 |
| К.Е. Каракойшин, Ж.Ж. Жолдыбай, А.С. Айнакулова, Д.К. Толешбаев, Ж.М. Аманкулов, Ж.К. Жакенова, А.Б. Бейсен, А.К. Кабиденев, Н.А. Кашаев. Современная роль мультипараметрической МРТ в диагностике рака предстательной железы: Обзор литературы | 66 |
| Г.Т. Nurdiyeva, B.A. Zhetpispaev, D.E. Uzbekov, N.B. Sayakenov, Zh.U. Kozykenova, A.K. Kanatbekova, S.E. Uzbekova, A.Sh. Kydyrmoldina. Radioprotective properties of phytomedicines: A literature review | 73 |
| А.Р. Сатанова, Д.Р. Кайдарова, Е.К. Кукубасов, Р.О. Болатбекова, О.О. Бертлеуов, Д.Б. Калдыбеков. Роль вакцинации против ВПЧ в элиминации рака шейки матки: Обзор литературы | 79 |

РУКОВОДСТВО ДЛЯ АВТОРОВ

| | |
|---|----|
| ИЗМЕНЕНИЯ в Руководстве для авторов журнала «Онкология и Радиология Казахстана» | 84 |
|---|----|



Құрметті оқырмандар!

«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының екінші нөмірінің беттеріне қош келдіңіздер!

Редакция атынан және жеке өз атымнан біздің авторлар мен оқырмандарды кәсіби мерекелері – Медицина қызметкері күнімен құттықтаймын! Барлық әріптестеріме денсаулық, бейбіт өмір және жақсылық тілеймін!

Біздің журналдың ҚР БҒМ Білім беру саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитетінің ресми басылымдар тізбесіне кіруі ұсынылатын материалдардың санына әсер етті, дегенмен олар ғылыми құрамдас бөлікке және техникалық жобаға қойылатын талаптарға бағынады. (Қағидалармен сайттан танысуға болады onsojournal.kz).

Ағымдағы нөмірде ғылыми зерттеулердің нәтижелері, әдебиеттерге шолулар, клиникалық жағдайлар авторлық ұжымдардан да, жеке авторлардан да ұсынылған.

Гинекологиялық қатерлі ісіктің қайталануындағы жалпы вагинэктомия және жатыр мойны обырын жоюдағы HPV вакцинациясының рөлі туралы Онкогинекологияға арналған мақалаларда авторлар зерттелетін тақырыпқа жан-жақты талдау жүргізіп, алынған деректердің толық түсіндірмесін ұсынды.

Бірқатар авторлар медицина мамандарының жан күйзелісі, созылмалы аурулар диагностикасындағы дифференциалды маркерлердің рөлі, сондай-ақ фитопрепараттардың радиопротекторлық қасиеттері мәселелері бойынша әдебиеттерге толық шолу жасады.

Көп параметрлік МРТ-нің рөлі және өкпе қатерлі ісігіндегі түйіндік түзілімдердің сипаттамасы туралы мақала онкологиялық ауруларды диагностикалауға және ерте анықтауға арналған.

COVID-19 жағдайында колоректальды қатерлі ісікпен ауыратын науқастарды емдеу нәтижелерін талдау, сондай-ақ медуллобластомасы бар 16 жастағы пациентті емдеу нәтижелері және басқа да сипатталған клиникалық жағдайлар туралы жазылған мақалалар қызығушылық тудырады.

Ағымдағы нөмірде ҚазОЖРФЗИ жас ғалымдарының конкурсына дайындалған мақалалар жарияланады. Конкурстық комиссияның нәтижелері бойынша үш үздік жұмыс таңдап алынады, олардың авторлары ғылыми зерттеуді жалғастыру немесе баяндамамен халықаралық конференцияға қатысу үшін ақшалай сыйақы алады.

Барлық авторларды мақалаларды рәсімдеуге қойылатын талаптарға елеулі назар аударуға шақырамыз. Бұл мақаланы қабылдау тәртібін айтарлықтай жеңілдетеді және жариялау мерзімін қысқартады.

Өзіңізді қорғаңыз және ауырмаңыз!

*Құрметпен,
«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының бас редакторы,
Дилара Қайдарова*

Дорогие читатели!

Приветствую Вас на страницах второго номера Журнала «Онкология и радиология Казахстана»!

От лица редакции и себя лично поздравляю наших авторов и читателей с профессиональным праздником – Днем медиков! Желаю всем коллегам здоровья, мира и добра!

Вхождение нашего журнала в Перечень официальных изданий Комитета по обеспечению качества в сфере образования МОН РК однозначно повлияло на количество подаваемых материалов, однако предъявляемые к ним требования по научной составляющей и техническому оформлению остаются высокими (с правилами можно ознакомиться на сайте onsojournal.kz).

В текущем номере представлены результаты научных исследований, обзоры литературы, клинические случаи как от авторских коллективов, так и от индивидуальных авторов.

В статьях, посвященных онкогинекологии – Тотальная вагинэктомия при рецидивах гинекологического рака и Роль вакцинации от ВПЧ в элиминации рака шейки матки, – авторами поведен всесторонний анализ изучаемой темы и представлена полноценная интерпретация полученных данных.

Ряд авторов провели подробные обзоры литературы по вопросам эмоционального выгорания медицинских специалистов, роли дифференциальных маркеров в диагностике хронических заболеваниях, а также радиопротекторным свойствам фитопрепаратов.

Статьи о роли мультипараметрической МРТ в диагностике рака предстательной железы и характеристиках узловых образований при раке легкого посвящены диагностике и раннему выявлению онкологических заболеваний.

Представляют интерес анализ результатов лечения пациентов с колоректальным раком в условиях COVID-19, а также результаты лечения 16-ти летнего пациента с медуллобластомой и другие описанные клинические случаи.

В текущем номере публикуются статьи, подготовленные на конкурс Молодых ученых КазНИИОиР. По результатам конкурса были выбраны три лучших работы, авторы которых получили денежное вознаграждение для продолжения научного исследования или участия в международной конференции с докладом.

Призываем всех авторов уделять серьезное внимание требованиям к оформлению статей. Это значительно облегчит процедуру приема статьи и сократит сроки публикации.

Берегите себя и будьте здоровы!

*С уважением,
Дилара Кайдарова
Главный редактор Журнала «Онкология и радиология Казахстана»*

THE IMPACT OF COVID-19 ON THE INCIDENCE OF RECTAL CANCER IN KAZAKHSTAN: RESULTS OF COMPONENT ANALYSIS

Zh.B. TELMANOVA¹⁻³, A.K. AXARIN¹⁻⁴, A.O. ORALBEK⁵, S.T. OROZBAEV²,
K.T. KULAYEV⁵, N.Z. SHAPAMBAYEV⁵, Y.K. KUANDYKOV⁵, Z.A. BILALOVA¹,
G.S. IGISSINOVA^{6,1}, K.R. RUSTEMOVA^{2,1}, I.O. KUDAIBERGENOVA^{4,3}, N.S. IGISSINOV¹⁻³

¹Central Asian Institute for Medical Research, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;

²Astana Medical University, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;

³Eurasian Institute for Cancer Research, Bishkek, the Kyrgyz Republic;

⁴Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, the Kyrgyz Republic;

⁵Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan;

⁶Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Every year, 732,210 new cases of RC are registered globally, with an incidence of 7.6 per 100,000. The COVID-19 pandemic has affected the screening, case detection, and referral of patients with an asymptomatic cancer diagnosis.

The aim was to assess the trends in rectal cancer incidence in the entire population of Kazakhstan before and during the COVID pandemics.

Methods: The data obtained from the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan concerning RC (Form no. 7) was retrospectively studied by descriptive and analytical epidemiology methods. The component method was used to analyze RC incidence dynamics based on the number of cases from 2010 to 2020.

Results: From 2010 to 2020, the risk of getting RC went down. An increase in incidence in 2010-2020 (+24.8%) was lower than in the preCOVID period of 2010-2019 (+37.2%). We found a sharp decrease in RC incidence from 2019 to 2020. The overall decrease was 0.89‰ due to changes in the age structure of the population ($\sum A_A = +0.13\text{‰}$), the risk of getting RC ($\sum A_R = -1.02\text{‰}$), and the combined impact of age structure and the risk of getting RC ($\sum A_{AR} = -0.002\text{‰}$). According to the component analysis, 1,662 patients with RC were expected in 2020; instead, only 1,471 cases were registered. Such a decline in cases was mainly due to a reduced risk of getting RC.

Conclusions: The analysis of RC incidence trends in Kazakhstan shows a negative impact of COVID-19 on cancer care indicators and effectiveness. All oncological examinations were strengthened with the resumption of work after COVID restrictions. However, the number of screening visits remains lower than in previous years. Untimely diagnosis can increase the number of cases of late-stage CRC and an overall loss of years of life due to the lack of proper treatment. However, these forecasts can be mitigated by proper follow-up.

Keywords: rectal cancer (RC), incidence, trends, COVID-19, Kazakhstan.

Introduction: According to the latest WHO data (2020), colorectal cancer (CRC) is the 3rd most common globally, with an incidence of 19.5 per 100,000. The number of patients with rectal cancer (RC) was 732,210 cases, with an incidence of 7.6 per 100,000 [1]. RC differs from colon cancer due to the narrow anatomical boundaries of the pelvis, the proximity of the genitourinary organs and nerves, and the mechanism of the anal sphincter. The 5-year survival rate in general for RC (all stages) is about 53%, and unfortunately, it remains low, despite progress in diagnostic and therapeutic measures [2].

Population screening plays an essential role in detecting pathology and increasing morbidity rates. The COVID-19 pandemic has affected the screening, case detection, and referral of patients with symptomatic cancer [3]. National professional societies have issued recommendations (the American Society of Clinical Oncology, the American Society of Breast Surgeons, the American College of Radiology, and the American Society of Colposcopy and Cervical Pathology) to postpone regular cancer screening until medical institutions resume preventive visits [4-6]. Patients with well-recognized alarming symptoms, such as rectal bleeding, will continue to seek primary care. However, when COVID-19 is at the forefront, patients may not pay due at-

tention to the vague primary symptoms of cancer, such as fatigue, changes in bowel function, and weight loss [7]. Years before the pandemic, the rates of population screening for CRC among adults with an average age-appropriate risk increased [8]. During the pandemic, an analysis of national cancer screening schemes revealed a sharp 86% drop in the rates for CRC screening [9].

In a recent study on CRC incidence in Kazakhstan, it was found that the incidence is 16.9 per 100,000 population and tends to increase [10]. Therefore, there is an interest in studying each section of the large intestine separately.

The study aimed to assess the trends in rectal cancer incidence in the entire population of Kazakhstan before and during the COVID pandemics (2020).

Material and Methods: The material of the study was the data of the Ministry of Health (MoH) of the Republic of Kazakhstan concerning RC (Form no. 7). The retrospective study employed descriptive and analytical methods of epidemiology. The component method in this study was used to decompose the increase in the number of cases in the same population in different periods. There are seven components of the increase in the number of cases; the first three are associated with changes in the population,

its age structure, and a combined impact of these factors. The 4th component is an actual increase in the number of patients with oncological pathology due to a change in the morbidity risk index only. The other three components are associated with the risk of getting a malignant neoplasm, population growth, changes in its age structure, and the impact of all these three factors. Thus, the last four components are associated with an increase in the risk of developing the disease. The "risk of getting sick" covers the whole range of reasons that can increase, decrease, or stabilize morbidity rates [11]. The component method was used to analyze the dynamics of RC incidence based on the number of cases registered in 2010-2019, 2010-2020, and 2019-2020. Extensive and intensive indicators were calculated using the generally accepted methods of biomedical

statistics [12, 13]. The annual averages (M), mean error (m), 95% confidence interval (95% CI), and average annual upward/downward rates (T%) were calculated.

The following symbols and abbreviations were used in this article: AN – absolute number; ASP (Δ_A) – the age structure of the population; PN (Δ_P) – population number; RAI (Δ_R) – risk of getting RC; R^2 – the value of the approximation confidence; I – the incidence; ‰ – percent mille.

Results: During the study period (2010-2020), 15,552 new cases of RC were registered in the country. RC's annual average incidence in Kazakhstan amounted to $8.1 \pm 0.2\text{‰}$ (95% CI=7.8-8.3) per 100,000 population. Over time, the index increased from $7.2 \pm 0.2\text{‰}$ (95% CI=6.8-7.6) in 2010 to $7.8 \pm 0.2\text{‰}$ (95% CI=7.4-8.2) in 2020, with a statistically significant difference ($t=2.12$; $p=0.034$) (Figure 1).

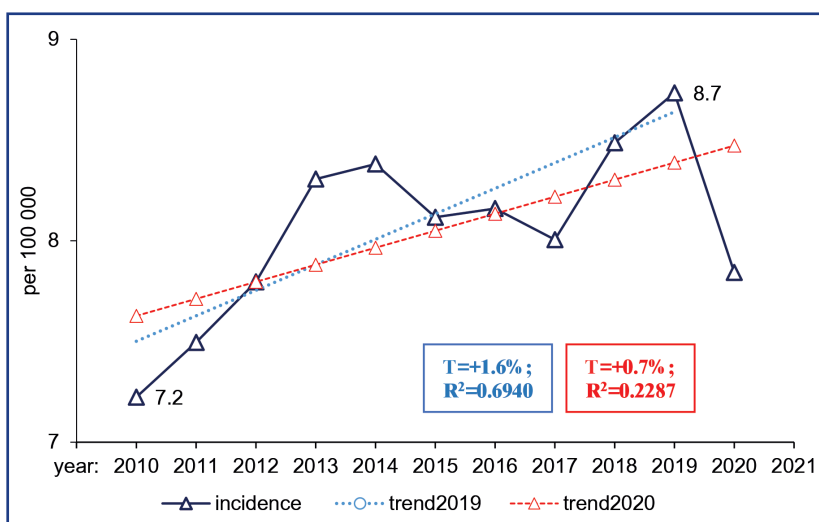


Figure 1 – Trends of RC incidence in Kazakhstan, 2010-2020

To identify the components that influenced the incidence of RC during this period, we will analyze the pre-covid

period (2010 to 2019), the covid period (2019 and 2020), and the entire period in general (2010 to 2020) (see Table 1).

Table 1 – Influencing components on the number of cases of RC, 2010-2020

| Components of growth in the number of cases due to: | 2010 to 2019 | | | 2010 to 2020 | | | 2019 to 2020 | | |
|---|------------------------|------------------------|----------|-------------------------|------------------------|----------|-------------------------|------------------------|----------|
| | AN | % growth | | AN | % growth | | AN | % growth | |
| | | to (n_2-n_1) | to n_1 | | to (n_2-n_1) | to n_1 | | to (n_2-n_1) | to n_1 |
| 1. Growth PN. $\Delta_P = \frac{N_1-N_2}{N_1} n_1$ | +158 | +36.2 | +13.4 | +176 | +60.2 | +14.9 | +21 | +14.5 | +1.3 |
| 2. Changes ASP. $\Delta_A = \frac{N_1}{N_2} (E(n_2) - n_2 - \Delta_H)$ | +126 | +28.8 | +10.7 | +141 | +48.2 | +11.9 | +23 | +16.0 | +1.4 |
| 3. Combined effect of changes in PN+ASP. $\Delta_{PA} = \frac{N_2-N_1}{N_1} \Delta_A$ | +17 | +3.9 | +1.4 | +21 | +7.2 | +1.8 | +0.3 | +0.2 | 0.0 |
| | $\Sigma_{1-3} = +68.9$ | $\Sigma_{1-3} = +25.6$ | | $\Sigma_{1-3} = +115.6$ | $\Sigma_{1-3} = +28.6$ | | $\Sigma_{1-3} = +30.7$ | $\Sigma_{1-3} = +2.8$ | |
| 4. Change of RAI. $\Delta_R = N_1 (P_2^c - P_1^c) \times 10^{-5}$ | +85 | +19.4 | +7.2 | -51 | -17.5 | -4.3 | -188 | -128.8 | -11.6 |
| 5. Combined effect of changes of RAI+PN. $\Delta_{RP} = \frac{N_2-N_1}{N_1} \Delta_R$ | +11 | +2.6 | +1.0 | -8 | -2.6 | -0.6 | -2 | -1.7 | -0.2 |
| 6. Combined effect of changes of RAI+ASP. $\Delta_{RA} = \frac{N_2-N_1}{N_1} \Delta_R$ | +35 | +8.0 | +3.0 | +11.3 | +3.9 | +1.0 | -0.3 | -0.2 | 0.0 |
| 7. Combined effect of the changes RAI+PN+ASP. $\Delta_{RAP} = \frac{N_1}{N_2} (n_2 - n_1 - \Sigma_{x=1}^5)$ | +5 | +1.1 | +0.4 | +1.7 | +0.6 | +0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| | $\Sigma_{4-7} = +31.1$ | $\Sigma_{4-7} = +11.6$ | | $\Sigma_{4-7} = -15.6$ | $\Sigma_{4-7} = -3.9$ | | $\Sigma_{4-7} = +130.7$ | $\Sigma_{4-7} = -11.8$ | |
| Total Σ_{1-7} | +438 | 100.0 | +37.2 | +292 | 100.0 | +24.8 | -146 | 100.0 | -9.0 |

The total increase in the pre-covid period was +1.51‰ and depended on the changes in the age structure of the population ($\Sigma\Delta_A=+0.77\text{‰}$), the risk of getting RC ($\Sigma\Delta_R=+0.52\text{‰}$), and the combined impact of the age structure and the risk of getting RC ($\Sigma\Delta_{AR}=+0.22\text{‰}$). At the same time, the average annual growth rate of the aligned indicator was $T=+1.6\%$, and the approximation confidence value was close to 1 ($R^2=0.694$).

According to the calculations of the component analysis (2010-2019), considering all the above factors, 1,481 patients were expected in 2019. Still, the actual number of patients amounted to 1,617. The number of patients with RC in Kazakhstan grew from 2010 to 2019. After the component analysis, we attributed the growth in the number of patients mainly to the population growth, changes in the age structure, and changes in the risk of getting RC (see Table 1).

If we analyze the period from 2010 to 2020 (Table 1), we can see an increase in the number of patients but an apparent decrease in the risk of getting RC. An increase of cases by 24.8% was lower compared to an increase of 37.2% in 2010-2019.

Further comparing 2019 and 2020, we found that the incidence of RC has decreased dramatically. The total decrease was -0.89‰ and depended on changes in the age structure of the population ($\Sigma\Delta_A=+0.13\text{‰}$), the risk of getting RC ($\Sigma\Delta_R=-1.02\text{‰}$) and the combined impact of the age structure and the risk of getting RC ($\Sigma\Delta_{AR}=-0.002\text{‰}$). As you can see, the decrease was mainly affected by a lower risk of getting RC.

According to the calculations of the component analysis, 1,662 patients were expected in 2020. Instead, the number of patients decreased and amounted to 1,471. Thus, the RC incidence has decreased due to a lower risk of getting this disease (-11.6% of the total decrease by -9.0%) (see Table 1).

Discussion: Non-urgent laboratory and imaging tests and scheduled procedures were suspended worldwide to help medical institutions cope with the COVID-19 outbreak, avoid overloading the healthcare system, save resources, and reduce the risk of transmission [14]. Fear of infection could promote many deaths due to delays in diagnosing life-threatening diseases. These restrictions have also been introduced in our republic. As a result, as it turned out in our study, the number of detected cases of RC decreased in 2020. There is data on a significant decrease in the number of patients undergoing cancer screening tests; respectively, the number of subsequent diagnoses of cancerous and precancerous lesions during the COVID-19 pandemic was reduced [15-18].

Conclusion: Thus, the analysis of trends in rectal cancer incidence in Kazakhstan shows the negative impact of COVID-19 on the indicators and effectiveness of the cancer care service since the number of newly identified cases has decreased and the incidence declined. Ultimately, a decrease in the number of people undergoing screening might lead to delayed detection of precancerous lesions and CRC, thus increasing CRC incidence or the proportion of later stages at detection. With the resumption of work after the restrictions associated with COVID-19, all cancer screenings were

intensified. However, the number of cancer screening visits remains significantly lower than in the previous years. The long-term consequences of a delay in diagnostics can lead to a devastating increase in the number of cases of late-stage CRC and an overall loss of years of life due to the lack of appropriate treatment for these patients. However, these forecasts can be mitigated if proper catch-up surveys are carried out.

References

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Colombet M., Mery L., Piñeros M. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/9-Rectum-fact-sheet.pdf>. 01.03.2022;
2. Madbouly K.M., Hussein A.M., Abdelzaher E. Long-term prognostic value of mesorectal grading after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. // *Am. J. Surg.* – 2014. – Vol. 208(3). – P. 332-341. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.10.023>;
3. American Cancer Society. *Common questions about the new coronavirus outbreak* // www.cancer.org/latest-news/common-questions-about-the-new-coronavirus-outbreak.html. 01.03.2022;
4. American Society of Clinical Oncology. *Cancer screening, diagnosis, staging and surveillance* // www.asco.org/asco-coronavirus-resources/care-individuals-cancer-during-covid-19/cancer-screening-diagnosis-staging. 02.03.2022;
5. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Interim guidance for timing of diagnostic and treatment procedures for patients with abnormal cervical screening tests* // www.asccp.org/covid-198. 02.03.2022;
6. The American Society of Breast Surgeons. *ASBrS and ACR Joint Statement on Breast Screening Exams During the COVID-19 Pandemic* // www.breastsurgeons.org/news/?id=45. 02.03.2022;
7. Jones D., Neal R.D., Duffy S.R.G., Scott S.E., Whitaker K.L., Brain K. Impact of the COVID-19 pandemic on the symptomatic diagnosis of cancer: the view from primary care // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21(6). – P. 748-750. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30242-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30242-4);
8. National Cancer Institute. *Cancer Trends Progress Report. Online Summary of Trends in US Cancer Control Measures Centers for Disease Control and Prevention: colorectal cancer screening* // progressreport.cancer.gov/detection/colorectal. 02.03.2022;
9. EPIC Health Research Network (EHRN). *Preventive cancer screenings during COVID-19 pandemic* // ehrn.org/wp-content/uploads/Preventive-Cancer-Screenings-during-COVID-19-Pandemic.pdf. 02.03.2022;
10. Mauyenova D., Zhadykova Y., Khozhayev A., Turebayev D., Kulmirzayeva D., Urazova S., Nurtazinova G., Kuandykov Y., Amanshayeva A., Sakhanov S., Bukeyeva Z., Openko V., Orzabayev S., Kozhakhmetov S., Bilyalova Z., Igissinova G., Alireza Mosavi Jarrahi A., Igissinov N. *Trends of Colorectal Cancer Incidence in Kazakhstan* // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2021. – Vol. 22(10). – P. 3405-3414. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.10.3405>;
11. Двойрин В.В., Аксель Е.М. Компонентный анализ динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями (методические рекомендации). – М., 1987. – 10 с. [Dvoyrin V.V., Aksel E.M. Komponentnyj analiz dinamiki zabollevaemosti zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami (metodicheskie rekomendacii). – М., 1987. – 10 s. (in Russ.);]
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с. [Glanc S. Medikobioologicheskaya statistika. Per. s angl. — М.: Praktika, 1998. — 459 s. (in Russ.);]
13. Организация онкологической службы в России (методические рекомендации, пособия для врачей) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Б.Н. Ковалева. – Часть 2. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2007. — 663 с. [Organizatsiya onkologicheskoy sluzhby v Rossii (metodicheskie rekomendacii, posobiya dlya vrachej) / pod red. V.I. Chissova, V.V. Starinskogo, B.N. Kovaleva. – Chast' 2. – М.: FGU MNIIOI im. P.A. Gercena Rosmedtexnologij, 2007. — 663 s. (in Russ.);]
14. Iacobucci G. COVID-19: all non-urgent elective surgery is suspended for at least three months in England // *BMJ.* – 2020. – Vol. 368. – P. 1106. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1106>;
15. Bakouny Z., Paciotti M., Schmidt A.L., Lipsitz S.R., Choueiri T.K., Trinh Q.D. *Cancer Screening Tests and Cancer Diagnoses During the COVID-19 Pandemic* // *JAMA Oncol.* – 2021. – Vol. 7(3). – P. 458-460. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.7600>;

16. Australian Government. Cancer Australia. Review of the impact of COVID-19 on medical services and procedures in Australia utilizing MBS data: skin, breast and colorectal cancers, and telehealth services // www.canceraustralia.gov.au/sites/default/files/publications/review-impact-covid-19-medical-services-and-procedures-australia-utilising-mbs-data-skin-breast-and-pdfr/review-of-the-impact-of-covid-19-on-medical-services-and-procedures-in-australia-utilising-mbs-data.pdf. 03.03.2022;

17. Lai A.G., Pasea L., Banerjee A., Hall G., Denaxas S., Chang W.H., Katsoulis M., Williams B., Pillay D., Noursadeghi M., Linch D., Hughes D., Forster M.D., Turnbull C., Fitzpatrick N.K., Boyd K., Foster G.R.,

Enver T., Nafilyan V., Humberstone B., Neal R.D., Cooper M., Jones M., Pritchard-Jones K., Sullivan R., Davie C., Lawler M., Hemingway H. Estimated impact of the COVID-19 pandemic on cancer services and excess 1-year mortality in people with cancer and multimorbidity: near real-time data on cancer care, cancer deaths and a population-based cohort study // *BMJ Open*. – 2020. – Vol. 10(11). – P. e043828. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043828>;

18. Logan R.F., Patnick J., Nickerson C., Coleman L., Rutter M.D., von Wagner C. English Bowel Cancer Screening Evaluation Committee Outcomes of the Bowel Cancer Screening Programme (BCSP) in England after the first 1 million tests // *Gut*. – 2012. – Vol 61. – P. 1439-1446. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300843>.

ТҰЖЫРЫМ

COVID-19-дың ДЫҢ ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ТІК ІШЕК ОБЫРЫНА ӘСЕРІ: КОМПОНЕНТТІК ТАЛДАУ НӘТИЖЕЛЕРІ

Ж.Б. Тельманова¹⁻³, А.К. Аксарин¹⁻⁴, А.О. Оралбек⁵, С.Т. Орозбаев², К.Т. Құлаев⁵, Н.З. Шапамбаев⁵, Е.К. Қуандықов⁵, З.А. Билялова¹, Г.С. Игисинава^{6,1}, К.Р. Рустемова^{2,1}, И.О. Құдайбергенова^{4,3}, Н.С. Игисинов¹⁻³

¹Central Asian Institute for Medical Research, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;

²Астана медицина университеті, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;

³Eurasian Institute for Cancer Research, Бішкек, Қырғыз Республикасы;

⁴Ахунбаев атындағы Қырғыз мемлекеттік медицина академиясы, Бішкек, Қырғыз Республикасы;

⁵Қ.А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент, Қазақстан Республикасы;

⁶Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Жыл сайын тік ішек обырымен ауыратын 732 210 жағдай тіркеледі, сырқаттанушылық 100 000 адамға 7,6 құрайды. COVID-19 пандемиясы скринингке, жағдайларды анықтауға және асимптоматикалық қатерлі ісік диагнозы бар науқастарды бағыттауға әсер етті.

Зерттеудің мақсаты – COVID-пандемиясы басталғанға дейін және оның кезеңінде Қазақстан тұрғындары арасында тік ішек обырының сырқаттанушылық динамикасын бағалау.

Әдістері: Зерттеу материалы Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің тік ішек обырына қатысты деректері (7-нысан) болды. Ретроспективті зерттеуде эпидемиологияның сипаттамалық және аналитикалық әдістері қолданылды. Компоненттік әдіс 2010 жылдан 2020 жылға дейін болған жағдайлардың санына негізделген тік ішек қатерлі ісігінің динамикасын талдау үшін қолданылды.

Нәтижелер: 2010-2020 жылдардағы деректерді талдай отырып, біз тік ішек обырымен ауру қауіпінің айқын төмендеуін анықтадық. 2010 жылдан бастап 2020 жылға дейін байқалған сырқаттанушылықтың өсуі (+24,8%) ковид алды 2010-2019 жылдарға (+37,2%) қарағанда төмен болды. Әрі қарай, біз 2019 жылдан 2020 жылға дейін тік ішек обырымен сырқаттанушылықтың күрт төмендегенін байқадық. Жалпы төмендеу –0,89‰ болды және халықтың жас құрылымының өзгеруіне ($\Sigma DA = +0,13\%$), ауру қауіпі ($\Sigma \Delta R = -1,02\%$) және жас құрылымы мен ауру қауіпінің жиынтық әсері ($\Sigma \Delta AR = -0,002\%$) байланысты болды. Компоненттік талдау есептеулеріне сәйкес, 2020 жылы 1662 тік ішек обыры бар науқас күтілген, бірақ оның орнына пациенттер саны 1471 болды. Аталған жағдайлар санының төмендеуі тік ішек обырымен ауру қауіпінің төмендеуімен байланысты болды.

Тұжырымдар: Осылайша, Қазақстанда тік ішек обырымен сырқаттанушылық динамикасын талдау COVID-19-дың онкологиялық қызметтің көрсеткіштері мен тиімділігіне теріс әсерін көрсетеді. COVID-19-ға байланысты шектеулерден кейін жұмысты қайта бастаған кезде барлық онкологиялық тексерулер күшейтілді. Алайда, қатерлі ісік скринингіне бару саны алдыңғы жылдарға қарағанда едәуір төмен болып қала береді. Диагностдың кеісізгі тоқ ішек қатерлі ісігінің соңғы кезеңдерінің ұлғаюына және осы науқастарда тиісті емнің болмауына байланысты өмір сүру ұзақтығының жалпы төмендеуіне әкелуі мүмкін. Дегенмен, егер тиісті бақылау жүргізілсе, бұл болжамдарды жақсартуға болады.

Түйінді сөздер: тік ішек қатерлі ісігі, сырқаттанушылық, тренд, Covid-19, Қазақстан.

АННОТАЦИЯ

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ В КАЗАХСТАНЕ: РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПОНЕНТНОГО АНАЛИЗА

Ж.Б. Тельманова¹⁻³, А.К. Аксарин¹⁻⁴, А.О. Оралбек⁵, С.Т. Орозбаев², К.Т. Құлаев⁵, Н.З. Шапамбаев⁵, Е.К. Қуандықов⁵, З.А. Билялова¹, Г.С. Игисинава^{6,1}, К.Р. Рустемова^{2,1}, И.О. Құдайбергенова^{4,3}, Н.С. Игисинов¹⁻³

¹Central Asian Institute for Medical Research, Нұр-Сұлтан, Республика Казахстан;

²Медицинский университет Астана, Нұр-Сұлтан, Республика Казахстан;

³Eurasian Institute for Cancer Research, Бишкек, Кыргызская Республика;

⁴Кыргызская государственная медицинская академия им. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика;

⁵Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Шымкент, Республика Казахстан;

⁶Казахский национальный медицинский университет им. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

Актуальность: Ежегодно в мире регистрируется 732 210 новых случаев рака прямой кишки (РПК), заболеваемость составляет 7,6 на 100 000. Пандемия COVID-19 повлияла на скрининг, выявление случаев заболевания и направление пациентов с бессимптомным диагнозом рака.

Цель исследования – оценить динамику заболеваемости населения Казахстана раком прямой кишки до и во время пандемии COVID.

Методы: В ретроспективном исследовании данных Министерства здравоохранения Республики Казахстан о новых случаях РПК, полученных из формы №7, использовались описательные и аналитические методы эпидемиологии. Для анализа динамики заболеваемости на основе количества случаев заболевания с 2010 по 2020 год был использован компонентный метод.

Результаты: Анализируя данные за 2010-2020 гг., мы обнаружили явное снижение риска заболевания РПК. Рост заболеваемости, наблюдавшийся с 2010 по 2020 гг. (+24,8%), был ниже, чем в доковидном периоде 2010-2019 гг. (+37,2%). Далее, мы обнаружили резкое

снижение заболеваемости РПК с 2019 по 2020 гг. Общее снижение составило $-0,89\%$ и зависело от изменений в возрастной структуре населения ($\sum DA = +0,13\%$), риска заболевания ($\sum DR = -1,02\%$) и совокупного влияния возрастной структуры и риска заболевания ($\sum DAR = -0,002\%$). Согласно расчетам компонентного анализа, в 2020 году ожидалось 1662 пациента с РПК, но вместо этого число пациентов составило 1471. Указанное снижение числа случаев произошло в основном из-за влияния риска заболевания РПК.

Заключение: Таким образом, анализ динамики заболеваемости раком прямой кишки в Казахстане свидетельствует о негативном влиянии COVID-19 на показатели и эффективность работы онкологической службы. С возобновлением работы после ограничений, связанных с COVID-19, все онкологические обследования были усилены. Тем не менее, количество посещений для скрининга рака остается значительно ниже, чем в предыдущие годы. Несвоевременная диагностика может привести к увеличению числа случаев поздних стадий КРР и общей потере лет жизни из-за отсутствия надлежащего лечения этих пациентов. Однако эти прогнозы можно смягчить, если проводить надлежащее последующее наблюдение.

Ключевые слова: рак прямой кишки (РПК), заболеваемость, тренды, COVID-19, Казахстан.

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

Conflict of interests: Authors declare no conflict of interest.

Financing: Authors declare no financing of the study.

Authors' input: contribution to the study concept – Igissinov N.S., Kudaibergenova I.O.; study design – Igissinova G.S., Bilalova Z.A., Rustemova K.R.; execution of the study – Telmanova Zh. B., Kulayev K.T., Shapambayev N.Z.; interpretation of the study – Orozbaev S.T., Telmanova Zh. B., Kuandykov Y.K.; preparation of the manuscript – Axarin A.K., Oralbek A.O., Telmanova Zh.B.

Authors' data:

Telmanova Zhansaya Bekmakanovna – Researcher at the Central Asian Institute for Medical Research, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan; Researcher at the Eurasian Institute for Cancer Research, Bishkek, the Kyrgyz Republic; 6th year intern, Faculty of General Medical Practice, Astana Medical University, the Republic of Kazakhstan, e-mail: telmanova.zhansaya@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2364-6520>;

Axarin Askhat Kapezovich – Researcher at the Central Asian Institute for Medical Research, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan; Researcher at the Eurasian Institute for Cancer Research, Bishkek, the Kyrgyz Republic; Assistant of the Department of Surgical Diseases with courses of Cardiothoracic and Maxillofacial Surgery, Astana Medical University, the Republic of Kazakhstan; Postgraduate student of Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, the Kyrgyz Republic, e-mail: dr.axarin@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8893-2432>;

Oralbek Ayzhan Oralbekyzy – Master of Medicine, Lecturer at the Department of General Medical Practice No. 1, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, e-mail: oralbek.ayzhan@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8496-6202>;

Orozbaev Serikbay Tleugabylovich – Candidate of Medical Sciences, Ass. Prof. at the Department of Surgical Diseases with courses of Cardiothoracic and maxillofacial surgery, Astana Medical University, the Republic of Kazakhstan, e-mail: orazbaev_s.t@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3895-0426>;

Kulayev Kuanish Tagaevich – Candidate of Medical sciences, Ass. Prof. at the Department of General Medical Practice No. 1, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, e-mail: kulayev_k_t@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3886-7238>;

Shapambayev Nasriddin Zaitovich – Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of General Medical Practice No. 1, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, e-mail: shapambayev@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1986-5333>;

Kuandykov Yerlan Kenesbaevich – Candidate of Medical Sciences, Ass. Prof. at the Department of General Medical Practice No. 1, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Shymkent, the Republic of Kazakhstan, e-mail: gipokrat78@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7966-1471>;

Bilalova Zarina Aronovna – PhD Public Health, Ass. Prof., Chief Researcher, Central Asian Institute for Medical Research, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, e-mail: z.bilyalova@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0066-235X>;

Igissinova Gulnur Saginbekovna – Candidate of Medical Sciences, Ass. Prof. at the Department of Oncology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, the Republic of Kazakhstan; Senior research worker at the Central Asian Institute for Medical Research, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, e-mail: gulnurs@list.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6881-2257>;

Rustemova Kulsara Rustembekovna – Doctor of Medical Sciences, Prof. at the Department of Surgical Diseases with courses of Cardiothoracic and maxillofacial surgery, Astana Medical University, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan; Senior research worker at the Central Asian Institute for Medical Research, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, e-mail: rustemovak@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8853-9267>;

Kudaibergenova Indira Orazbaevna – Doctor of Medical Sciences, Prof., Rector of Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, the Kyrgyz Republic; Senior research worker at the Eurasian Institute for Cancer Research, Bishkek, the Kyrgyz Republic, e-mail: k_i_o2403@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>;

Igissinov Nurbek Saginbekovich (corresponding author) – Doctor of Medical Sciences, Head of Central Asian Institute for Medical Research, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan; Prof. at the Department of Surgical Diseases with courses of Cardiothoracic and maxillofacial surgery, Astana Medical University; Vice President of the Eurasian Institute for Cancer Research, Bishkek, the Kyrgyz Republic, Astana Medical University, the Republic of Kazakhstan, 010000, Nur-Sultan city, Beybitshilik str., 49a, tel. +77024293421, e-mail: n.igissinov@gmail.com, ID ORCID: [noID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2517-6315](https://orcid.org/0000-0002-2517-6315).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СИНЕРГЕТИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ КУРКУМИНА И КАРНАЗОЛОВОЙ КИСЛОТЫ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ РАКОВЫХ КЛЕТОК ПРОСТАТЫ

С.О. ОСИКБАЕВА¹

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак является одной из основных причин смерти в мире. Результаты проведенных исследований по изучению энергетического метаболизма раковых клеток могут содействовать определению молекулярных мишеней при лечении рака. Известно, что широко распространенные в растениях полифенолы обладают противораковым действием, основанным на их известном антиоксидантном, противовоспалительном, антипролиферативном, проапоптотическом и антиангиогенном потенциале.

Основными методами лечения рака предстательной железы (РПЖ) являются хирургическая резекция, химио- или лучевая терапия. В последнее десятилетие полифенолы привлекают внимание для использования в комплексной химиотерапии РПЖ. Поиск природных соединений, повышающих устойчивость организма к развитию опухолей и снижающих возможность рецидива опухоли после проведенной лучевой или химиотерапии, а также исследование механизмов их действия являются актуальными направлениями в исследованиях *in vitro*. Растет интерес к изучению эффективных подходов к лечению, сочетающих препараты с различными механизмами действия.

Цель исследования – выявить синергический эффект влияния куркумина и карназоловой кислоты на пролиферацию раковых клеток простаты.

Методы: Проллиферативную активность клеток в культуре на планшетах под влиянием полифенолов в различных концентрациях оценивали с помощью красителя аламар синего (Alamar blue) на аппарате Plate reader BioTek Synergy (BD Biosciences, San Jose, CA).

Результаты: При определении воздействия полифенолов природного происхождения на пролиферацию раковых клеток простаты эффект куркумина было значительно выше, чем у карназоловой кислоты. В комбинации с более высокой концентрацией их эффект на пролиферацию раковых клеток простаты был выше и останавливал рост клеток на 30–60% в зависимости от концентрации и времени воздействия.

Заключение: Детальная оценка данных по ингибированию роста клеток PC3, Du145 выявила четкое синергическое взаимодействие между куркумином и карназоловой кислотой, которое было особенно сильным при концентрации куркумина 7 мкМ в сочетании с карназоловой кислотой 5 мкМ.

Ключевые слова: рак предстательной железы (РПЖ), полифенолы, куркумин, карназоловая кислота, метаболизм.

Введение: Рак – это состояние, характеризующееся значительно повышенными темпами клеточной пролиферации в сочетании с уклонением от клеточной гибели. Эти нерегулируемые клеточные процессы происходят после генетических мутаций, приводящих к активации онкогенов, потере генов-супрессоров опухолей и нарушению ключевых сигнальных путей, которые способствуют гомеостазу и контролируют его [1]. Растительные экстракты и соединения растительного происхождения исторически использовались в качестве лекарственных средств в различных культурах в силу их противовоспалительных, антиоксидантных и противомикробных свойств. Многие химиотерапевтические средства, используемые при лечении рака, получают из растений, и научный интерес к обнаружению химических веществ растительного происхождения с противоопухолевым потенциалом сохраняется и сегодня. Поиск природных соединений, повышающих устойчивость организма к развитию опухолей и снижающих возможность рецидива опухоли после проведенной лучевой или химиотерапии, а также исследование механизмов их действия является актуальным направлением профилактики и лечения онкологических заболеваний [2].

Комбинации куркумина с различными фитохимическими веществами или лекарственными средствами продемонстрировали усиленные противоопухолевые

эффекты на различных моделях злокачественных новообразований человека по сравнению с отдельными препаратами. Например, соединение куркумина с полифенолами – кверцетином [3], ресвератролом [4, 5], галлатом эпигаллокатехина [6] или урсоловой кислотой [7] – оказывало синергический ингибирующий эффект на рост и выживание клеток рака толстой кишки, молочной железы и предстательной железы.

На сегодняшний день в рационе человека идентифицировано более 8000 соединений полифенольного происхождения [8]. Куркумин – полифенол, полученный из куркумы, – обладает антипролиферативными и проапоптотическими свойствами [9, 10]. Экстракт розмарина – карназоловая кислота – обладает антиоксидантными, противовоспалительными и противораковыми свойствами. Лечение нечувствительных к андрогенам клеток РПЖ PC-3 RE привело к значительному ингибированию пролиферации, выживаемости, миграции, передачи сигналов Akt и mTOR [11].

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто распространенным видом рака среди мужчин, который занимает вторую позицию в мире. Результаты научных исследований доказывают эффективность куркумина и карназоловой кислоты против РПЖ, однако представляют интерес исследования их применения в комбинации, благодаря чему может быть усилен эффект предотвращения или уменьшения развития РПЖ.

Цель исследования – выявить синергический эффект влияния куркумина и карназоловой кислоты на пролиферацию раковых клеток простаты.

Материалы и методы:

Объекты исследования

Метастазирующие клетки простаты человека DU145 (метастазируют в отделах мозга) и PC3 (более агрессивные, метастазируют в кости) были получены из Американской коллекции типовых культур, используется до 70-го пассажа (Manassas, США). Клетки поддерживались в среде Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI 1640) для роста, дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS).

Методы исследования

Пролиферативную активность клеток в культуре на планшетах, под влиянием полифенолов в различных концентрациях оценивали с помощью красителя аламар синего (Alamar blue) [12] на аппарате Plate reader BioTek Synergy (BD Biosciences, San Jose, CA). Аламар синий окрашивает условно метаболические живые клетки, и он менее токсичен для клеточных культур, сравнительно с другими красителями.

Измерение флуоресцентной интенсивности производили на планшете Plate Reader (возбуждение при 530 нм, эмиссия при 590 нм). Контрольными клетками служили клетки, которые культивировались в средах без добавки полифенолов.

Влияния полифенолов на пролиферацию клеток исследованы в пяти независимых экспериментах с 5-ью образцами для каждой концентрации. Количество живых клеток рассчитывали в процентах от контроля, которым являлись клетки, культивированные без добавления полифенолов. Для определения действия полифенолов на рост колоний опухолевых клеток культур были выбраны концентрации: 0,25 мкМ; 0,5 мкМ; 1 мкМ; 2,5 мкМ; 5 мкМ; 7 мкМ; 10 и 20 мкМ.

Был применен метод определения числа клеток в монослое культуры с использованием кристаллического фиолетового. Он основан на наблюдении, что в фиксиро-

ванных клетках кристаллический фиолетовый связывается с нуклеопротеинами, и количество связанных соединений линейно коррелирует с количеством клеток.

Окрашенные колонии были рассмотрены на Zeiss Axiovert 40 CFL инвертированном микроскопе с помощью SPOT RT-SE™ цифровой фотокамеры (Diagnostic Instruments Inc., США). Изображения были проанализированы с помощью программы ImageJ.

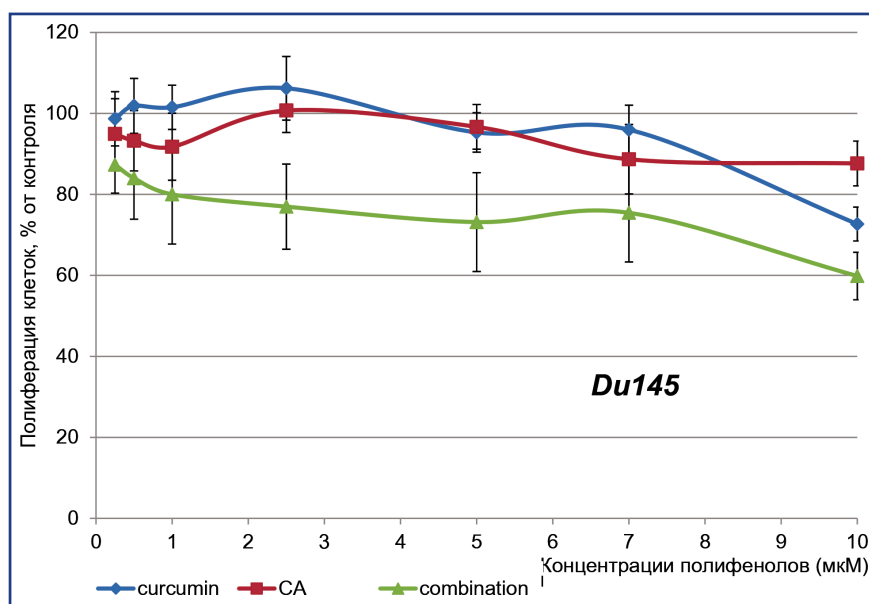
Результаты: Были проведены исследования воздействия куркумина и карназоловой кислоты (отдельно и в комбинации) на раковые клетки простаты. При определении цитотоксичности воздействия полифенолов природного происхождения использовались разные концентрации куркумина (Cur) (0,25; 0,5; 1; 2,5; 5; 7; 10 мкМ) и карназоловой кислоты (CA) (0,25; 0,5; 1; 2,5; 5; 7; 10 мкМ), которые растворялись в диметилсульфоксиде.

Воздействие полифенольных соединений изучалось на клеточных линиях простаты (клетки РПЖ, метастазирующие в костную ткань – PC3, клетки РПЖ, метастазирующие в мозг).

Для определения цитотоксичности и оптимальных доз полифенолов природного происхождения на воздействие клеточных линий простаты, клетки помещали в 96-луночные планшеты в одинаковом количестве (по 5000 клеток в лунку), и через сутки в них добавляли куркумин и карназоловую кислоту в различных концентрациях.

Эксперимент проводили в трех повторностях, для каждой повторности был свой контроль. О цитотоксичности судили по проценту выживших клеток от контроля в зависимости от концентрации воздействующих полифенолов. Контролем служили те же клетки различных линий без воздействия полифенолов, контроль принимался при этом за 100%. Выжившие клетки определялись по окраске аламар синим, являющимся индикатором метаболически живых клеток.

Воздействие полифенольных соединений исследовались на раковые клетки простаты Du145. На рисунке 1 отражено количество (%) оставшихся клеток после 24 часов воздействия.



curcumin – куркумин, CA – карназоловая кислота, combination – комбинация куркумина 0,25-10 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ. По абсциссе: среднестатистические значения показателя (\pm SEM) – % клеток, по ординате: концентрации полифенолов (мкМ).

Уровень статистической значимости: * $p \leq 0,05$

Рисунок 1 – Действие куркумина и карназоловой кислоты на раковые клетки простаты Du145 в течение 24 часов

Как видно на рисунке 1, при воздействии полифенолов природного происхождения по отдельности куркумина и карназоловой кислоты сильных изменений в пролиферации клеток не выявлено, однако низкие концентрации не значительно стимулировали рост раковых клеток Du145. Например, куркумин в концентрации 0,25 до 5,0 мкМ незначительно стимулировал рост раковых клеток (различия не достоверны).

Воздействие карназоловой кислоты в концентрации 0,25-1 мкМ ингибировало рост раковых клеток простаты, в концентрации 1,0 мкМ – стимулировало пролиферацию клеток рака простаты Du145. Эффект ингибирования куркумина в концентрации 7 мкМ составлял 5-12%, а в концентрации 10 мкМ – до 20% ($p \leq 0,05$). Действие карназоловой кислоты на пролиферацию клеток в больших концентрациях (7 и 10 мкМ) было более ощутимым, ингибирование роста клеток составляло 25-28% ($p \leq 0,05$).

При воздействии куркумина (0,25 мкМ) и карназоловой кислоты (5 мкМ) в комбинации рост клеток составлял 87-88%.

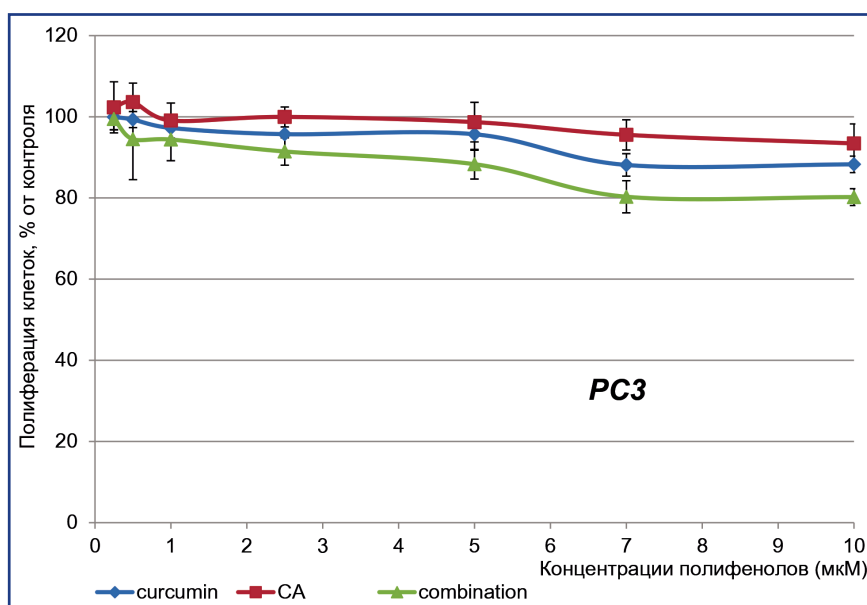
При концентрациях куркумина 0,5-7 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ рост клеток варьировал

от 76-80%. Самый сильный эффект наблюдался при концентрациях куркумина 10 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ, ингибирование раковых клеток составило 24-29% ($p \leq 0,05$).

Таким образом, рост клеток варьировал в пределах 76-88%. При действии полифенолов по отдельности на раковые клетки Du145 особых изменений не наблюдалось. В комбинации эти полифенолы в высоких концентрациях (7-10 мкМ) ингибировали пролиферацию клеток до 29%.

Также было выявлено действие полифенолов на раковые клетки РС3, метастазирующие в костях (рисунок 2). При воздействии куркумина и карназоловой кислоты на раковые клетки РС3 сильных изменений на пролиферацию клеток не было выявлено. Как видно на рисунке 2, карназоловая кислота при концентрациях 0,25 до 5 мкМ не оказывала действие на рост раковых клеток простаты РС3 – показатель был в пределах контроля. СА в концентрации 7 и 10 мкМ ингибировала рост клеток всего на 2-4%.

Действие куркумина было эффективнее в сравнении с карназоловой кислотой, эффект воздействия куркумина на рост клеток наблюдался уже в меньших концентрациях – 0,25-2,5 мкМ.



curcumin – куркумин, CA – карназоловая кислота, combination – комбинация куркумина 0,25-10 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ. По абсциссе: среднестатистические значения показателя (\pm SEM) – % клеток, по ординате: концентрации (мкМ) полифенолов. Уровень статистической значимости: * $p \leq 0,05$

Рисунок 2 – Действие куркумина и карназоловой кислоты на раковые клетки простаты РС3 в течение 24 часов

При концентрациях куркумина 0,25-5 мкМ рост клеток ингибировался на 5-7%, при 7 и 10 мкМ – на 8-11%. Сравнительное действие комбинации этих полифенолов в течение 24 часов показало значительное угнетение пролиферации раковых клеток. При концентрациях куркумина 0,25-5 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ, ингибирование клеток составляло 2-8%. В высоких концентрациях куркумина 7-10 мкМ и карназоловой кислоты 5 мкМ в комбинации ингибировали рост раковых клеток РС3 до 16-17% ($p \leq 0,05$). При этом эффект был выше, чем воздействие этих полифенолов по отдельности.

Обсуждение: Многочисленные исследования *in vitro* с использованием разнообразных культур опухолевых клеток дают основания полагать, что полифенолы способны ингибировать этапы развития раковых клеток: ингибирование клеточной пролиферации [13, 14]. Применение полифенолов в комбинации является более эффективным. Рассматривалось их противоопухолевое действие на различные раковые клетки, а также ингибирующее действие их комбинаций на процесс пролиферации и индуцирование каспаза-зависимого апоптоза клеток острой миелоидной лейкемии [15]. В

наших исследованиях мы видим положительный эффект комбинации полифенолов природного происхождения куркумина и карназоловой кислоты на пролиферацию раковых клеток простаты, ингибирования их роста. В клетках Du 145 воздействие полифенолов было ярко выраженным. Так, комбинация полифенолов оказывала воздействие на 80-100% клеток. В отношении более агрессивных раковых клеток РСЗ особого отличия в случае действия комбинации не отмечено. Это показывает, что раковые клетки РСЗ более агрессивны и устойчивы к действию полифенолов. Эти данные указывают на целесообразность дальнейшего изучения действия полифенолов на клеточные механизмы раковых клеток, включая мембранный потенциал, оксидативный стресс и клеточный цикл.

Заключение: Из полученных данных можно заключить, что полифенолы природного происхождения по отдельности действовали на пролиферацию раковых клеток простаты менее эффективно, чем в комбинации, и их действие зависело от концентрации. Детальная оценка данных по ингибированию роста клеток РСЗ, Du145 выявила четкое синергическое взаимодействие между куркумином и карназоловой кислотой, которое было особенно сильным при концентрации куркумина 7 мкМ в сочетании с карназоловой кислотой 5 мкМ.

Список использованных источников:

1. Papanikolaou S., Vourda A., Syggelos S., Gyftopoulos K. Cell Plasticity and Prostate Cancer: The Role of Epithelial-Mesenchymal Transition in Tumor Progression, Invasion, Metastasis and Cancer Therapy Resistance // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13(11). – P. 2795. <https://doi.org/10.3390/cancers13112795>;
2. Осикбаева С.О. Воздействие куркумина на мембранный потенциал раковых клеток простаты *in vitro* // Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов Казахстана с межд. участием 14-16 октября 2021 года, Туркестан, Казахстан. – С. 93. <https://oncojournal.kz/docs/archive/10.52532-2521-6414-2021-14-1610-VIII-congress-of-oncologists-radiologists-of-kazakhstan>;
3. Kundur S., Prayag A., Selvakumar P., Nguyen H., McKee L., Cruz C., Srinivasan A., Shoyele S., Lakshmikuttyamma A. Synergistic anticancer action of quercetin and curcumin against triple-negative breast cancer cell lines // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234. – P. 11103-11118. <https://doi.org/10.1002/jcp.27761>;
4. Majumdar A.P.N., Banerjee S., Nautiyal J., Patel B.B., Patel V., Du J., Yu Y., Elliott A.A., Levi E., Sarkar F.H. Curcumin Synergizes With Resveratrol to Inhibit Colon Cancer // *Nutr. Cancer*. – 2009. – Vol. 61. – P. 544-553. <https://doi.org/10.1080/01635580902752262>;

5. Gavrilas L.I., Cruceriu D., Ionescu C., Miere D., Balacescu O. Pro-apoptotic genes as new targets for single and combinatorial treatments with resveratrol and curcumin in colorectal cancer // *Food Funct.* – 2019. – Vol. 10. – P. 3717-3726. <https://doi.org/10.1039/c9fo01014a>;

6. Eom D.-W., Lee J.H., Kim Y.-J., Hwang G.S., Kim S.-N., Kwak J.H., Cheon G.J., Kim K.H., Jang H.-J., Ham J., Yamabe N. Synergistic effect of curcumin on epigallocatechin gallate-induced anticancer action in PC3 prostate cancer cells // *BMB Rep.* – 2015. – Vol. 48. – P. 461-466. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.8.216>;

7. Lodi A., Saha A., Lu X., Wang B., Sentandreu E., Collins M., Kolonin M.G., DiGiovanni J., Tiziani S. Combinatorial treatment with natural compounds in prostate cancer inhibits tumor growth and leads to key modulations of cancer cell metabolism // *NPJ Precis. Oncol.* – 2017. – Vol. 1. – P. 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0024-z>;

8. Nasir A., Bullo M.M.H., Ahmed Z., Imtiaz A., Yaqoob E., Jadoon M., Ahmed H., Afreen A., Yaqoob S. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2020. – Vol. 60(8). – P. 1375-1387. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1571480>;

9. Hewlings S.J., Kalman D.S. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health // *Foods*. – 2017. – Vol. 6(10). – P. 92. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>;

10. Termini D., Den Hartogh D.J., Jaglanian A., Tsiani E. Curcumin against Prostate Cancer: Current Evidence // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10(11). – P. 1536. <https://doi.org/10.3390/biom10111536>;

11. Jaglanian A., Termini D., Tsiani E. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract inhibits prostate cancer cell proliferation and survival by targeting Akt and mTOR // *Biomed. Pharmacother.* – 2020. – Vol. 131. – P. 110717. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110717>;

12. Munshi S., Twining R.C., Dahl R. Alamar blue reagent interacts with cell-culture media giving different fluorescence over time: potential for false positives // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*. – 2014. – Vol. 70(2). – P. 195-198. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2014.06.005>;

13. Pandey K.B., Rizvi S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2009. – Vol. 2. – P. 270-278. <https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498>;

14. Sak K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types // *Pharmacogn. Rev.* – 2014. – Vol. 8(16). – P. 122-146. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.134247>;

15. Жаманбаева Г.Т., Мурзахметова М.К., Тулеуханов С.Т., Жапаркулова Н.И. Противоопухолевые эффекты растительных полифенолов // Доклады Нац. Акад. Наук Республики Казахстан. – 2016. – №3. – С. 108-115 [Zhamanbaeva G.T., Murзахmetova M.K., Tuleuxanova S.T., Zhaparkulova N.I. Protivoopuxolevyje e'ffekty rastitel'nyx polifenolov // *Doklady Nac. Akad. Nauk Respubliki Kazaxstan*. – 2016. – №3. – S. 108-115 (in Russ.)]. https://nauka-nanrk.kz/assets/assets/журнал%202016%203/Доклад_03_2016.pdf.

ТҰЖЫРЫМ

КУРКУМИН МЕН КАРНОЗОЛ ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ ПРОСТАТА ОБЫРЫ ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ ПРОЛИФЕРАЦИЯСЫНА СИНЕРГЕТИКАЛЫҚ ӘСЕРІН АНЫҚТАУ

С.Ө. Өсікбаева¹

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

Өзектілігі: Қатерлі ісік әлемдегі өлімнің басты себептерінің бірі болып табылады. Рак клеткаларының энергия алмасуын зерттеу бойынша жүргізілген зерттеулердің нәтижелері қатерлі ісік ауруын емдеудегі молекулалық нысандарды анықтауға көмектеседі. Өсімдіктерде кең таралған полифенолдардың белгілі антиоксидантты, қабынуға қарсы, антипролиферативті, проапоптоздық және ангиогендік потенциалына негізделген қатерлі ісікке қарсы әсері бар екені белгілі. Қуық асты безінің қатерлі ісігін емдеудің негізгі әдістері хирургиялық резекция, химиялық немесе сәулелік терапия болып табылады. Соңғы онжылдықта полифенолдар РРН кешенді химиотерапиясында қолдануға назар аударды. Дененің ісіктердің дамуына төзімділігін арттыратын және радиациялық немесе химиотерапиядан кейін ісіктің қайталану мүмкіндігін төмендететін табиғи қосылыстарды іздеу, сондай-ақ олардың әсер ету механизмдерін зерттеу *in vivo* зерттеулерінде өзекті бағыттар болып табылады. Осыған байланысты дәрі-дәрмектерді әртүрлі әсер ету механизмдерімен біріктіретін емдеудің тиімді тәсілдерін зерттеуге қызығушылық артып келеді.

Зерттеудің мақсаты: Куркумин мен карназол қышқылының простата обыры жасушаларының көбеюіне синергиялық әсерін анықтау.

Әдістері: Әр түрлі концентрациядағы полифенолдардың әсерінен планшеттердегі культурадағы жасушалардың пролиферативті белсенділігі аламар көк (Alamar blue) бояғышының көмегімен, Plate reader biotek Synergy (BD Biosciences, San Jose, CA) аппаратында бағаланды.

Қорытынды: PC3, Du145 жасушаларының өсуін тежеу туралы мәліметтерді егжей-тегжейлі бағалау куркумин мен карназол қышқылы арасындағы айқын синергиялық әрекеттесуді анықтады, ол әсіресе 7 мкМ куркумин концентрациясында 5 мкМ карназол қышқылымен комбинациясында болды.

Түйінді сөздер: простата обыры, полифенолдар, куркумин, карназол қышқылы, метаболизм.

ABSTRACT

DETERMINATION OF THE SYNERGISTIC EFFECT OF CURCUMIN AND CARNOSIC ACID ON THE PROLIFERATION OF PROSTATE CANCER CELLS

S.O. Ossikbayeva¹

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

Relevance: Cancer is one of the main causes of death globally. The results of the conducted studies on the energy metabolism of cancer cells can contribute to identifying molecular targets in the treatment of cancer. It is known that polyphenols widely distributed in plants have an anti-cancer effect based on their well-known antioxidant, anti-inflammatory, antiproliferative, proapoptotic, and antiangiogenic potential.

Primary prostate cancer treatment methods include surgical resection and chemo- or radiation therapy. In the last decade, polyphenols have attracted attention for use in complex chemotherapy of prostate cancer. The search for natural compounds increasing the body's resistance to tumor development and reducing the possibility of tumor recurrence after radiation or chemotherapy and the study of their mechanisms of action are relevant directions of further in vivo research. There is a growing interest in studying effective treatment approaches combining drugs with various mechanisms of action.

The study aimed to identify the synergistic effect of curcumin and carnosic acid on the proliferation of prostate cancer cells.

Methods: The proliferative activity of cells in culture on tablets, under the influence of polyphenols in various concentrations were evaluated by Alamar blue using a BioTek Synergy plate reader (BD Biosciences, San Jose, CA).

Conclusion: A detailed evaluation of the data on inhibition of PC3, Du145 cell growth revealed a clear synergistic interaction between curcumin and carnosic acid, which was especially strong at a concentration of curcumin 7 μ l in combination with carnosic acid 5 μ l.

Keywords: prostate cancer, polyphenols, curcumin, carnosic acid, metabolism.

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

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Вклад автора: вклад в концепцию – Осикбаева С.О.; научный дизайн – Осикбаева С.О.; исполнение заявленного научного исследования – Осикбаева С.О.; интерпретация заявленного научного исследования – Осикбаева С.О.; создание научной статьи – Осикбаева С.О.

Сведения об авторе:

Осикбаева Саня Омрхановна (корреспондирующий автор) – PhD, специалист Центра молекулярно-генетических исследований АО «Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», Алматы, пр-т Абая 91, Республика Казахстан, тел: +77023367405, e-mail: omirhanovna86@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1420-7486>.

АССОЦИАЦИЯ АКТИВНОСТИ НАТУРАЛЬНЫХ КИЛЛЕРОВ С ЧАСТОТОЙ ВЫЯВЛЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ПРИ СКРИНИНГЕ

Ж.М. АМАНКУЛОВ¹⁻³

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

²НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

³Диагностический центр «Orhun Medical», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Повышенная активность естественных или натуральных клеток-киллеров (НК-клеток) связана со снижением риска развития колоректального рака (КРР). В ранее опубликованных результатах исследований изучалась связь НК-клеток и распространенности КРР у лиц с высоким риском развития рака.

Цель исследования – изучить взаимосвязь активности НК-клеток с частотой выявления прогрессирующих аденом (ПА) и КРР в популяции со средним риском развития рака.

Методы: Активность НК-клеток оценивали методом иммуноферментного анализа (ИФА) крови у участников среднего риска образования КРР. Уровень НК-клеток ниже 200 пг/мл определялся как патологический. Информативность диагностического теста на определение активности НК-клеток оценивалась с помощью таких показателей, как чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая ценность, индекс клинической полезности. Коэффициент вероятности развития КРР рассчитывали с помощью логистической регрессии.

Результаты: Активность НК-клеток оценена у 354 лиц среднего риска (средний возраст – 59 лет; 36% – мужчины). Диагностическая точность теста на определение НК-клеток для КРР и ПА составила 76% и 72%, соответственно, а отрицательное предиктивное значение – 96%. Тест на определение НК-клеток продемонстрировал хороший отрицательный индекс клинической полезности для КРР и ПА (0,66 и 0,74, соответственно). У лиц с низким уровнем НК-клеток вероятность выявления КРР была в 7 раз выше (95%ДИ 2,3-20,3; $p < 0,001$). Уровень НК-клеток был выше у мужчин по сравнению с женщинами (549 пг/мл против 500 пг/мл) и ниже у курильщиков (412 пг/мл против 544 пг/мл), у лиц, не занимающихся спортом (413 пг/мл против 654 пг/мл), у лиц, злоупотребляющих алкоголем (389 пг/мл против 476 пг/мл).

Заключение: Исследование показывает, что высокий уровень НК-клеток обладает потенциальной возможностью исключать КРР и ПА у лиц со средним риском развития рака.

Ключевые слова: колоректальный рак, скрининг, аденома, натуральные киллеры.

Введение: Естественные или натуральные клетки-киллеры (НК-клетки) являются отдельной группой лимфоцитов врожденного иммунитета, которые известны своей цитолитической функцией и защищают организм человека от инфекции и злокачественных клеток [1]. Ингибирующие рецепторы, экспрессированные на поверхности НК-клеток, позволяют им дифференцировать здоровые клетки организма от пораженных [2] и повышают цитотоксичность НК-клеток против клеток-мишеней [3, 4], что позволяет им эффективно бороться с ростом и распространением опухолевых клеток.

Низкий уровень НК-клеток приводит к повышенному риску развития рака [5], в то время как высокий уровень НК-клеток крови связан со снижением риска развития рака. Ранее проведенные исследования показали, что НК-клетки могут быть использованы в качестве прогностического маркера при различных злокачественных процессах. Так, по мере трансформации доброкачественной аденомы толстой кишки в рак толстой кишки отмечается постепенное снижение уровня НК-клеток [6]. При уровне НК-клеток ниже 200 пг/мл было отмечено 10-кратное повышение риска выявления КРР [7].

На сегодняшний день авторам не удалось обнаружить данных об использовании теста на определение активности НК-клеток у населения со средним риском развития КРР.

Таким образом, цель исследования – изучить взаимосвязь активности НК-клеток с частотой выявления прогрессирующих аденом (ПА) и КРР в популяции со средним риском развития рака.

Материалы и методы:

Объект исследования

В исследовании участвовали лица в возрасте 45-75 лет со средним риском развития рака, прошедшие скрининг КРР с применением КТ колонографии в качестве первичного метода скрининга в рамках нашего предыдущего научного исследования [8]. К группе со средним риском развития КРР относились лица, не имеющие факторов риска, таких как: персональный/семейный анамнез колоректальной неоплазии и воспалительных заболеваний кишечника, наличие наследственных синдромов, связанных с КРР, диабет II типа и др.

Критерии исключения: (1) перенесенный острый воспалительный процесс в течение 4 недель или хронические заболевания, такие как вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита В или С, (2) наличие злокачественных заболеваний в анамнезе, (3) использование лекарств, которые могут повлиять на функцию НК-клеток, например, иммуносупрессивные препараты, терапевтические иммуноглобулины, метилпреднизолон, антикоагулянты и т.д. [9-11].

Дизайн исследования

Проведено проспективное перекрестное обсервационное исследование. Исследование было

одобрено локальным этическим комитетом при Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии (г. Алматы, Казахстан). Все участники подписали добровольное информированное согласие.

В день проведения КТ колонографии отбирали 1 мл венозной крови в пробирку NK Vue (ATGen, Южная Корея) с использованием стандартного антекубитального подхода. Определение активности

НК-клеток проводили в соответствии с ранее описанным установленным методом [12]. Во время теста образец крови стимулировали цитокином. В результате НК-клетки выделяли интерферон-гамма, который впоследствии определяли количественно с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (рисунок 1). Был установлен диапазон 24,5-2500 пг/мл; уровень НК-клеток ниже 200 пг/мл считался патологическим.

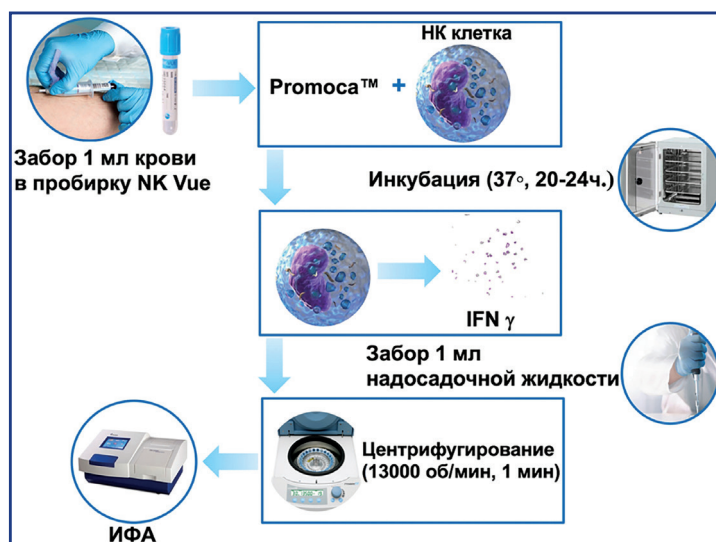


Рисунок 1 – Этапы проведения ИФА на определение активности НК-клеток

Все участники прошли КТ-колонографию, результаты которой классифицировали в соответствии с категориями системы интерпретации КТ-колонографии (C-RADS) [13]. Колоноскопию и гистопатологическую оценку проводили в соответствии со стандартными методами [14]. По результатам гистопатологии поражения толстой кишки классифицировали как карциному, зубчатые или аденоматозные полипы. Аденомы более 10 мм и/или содержащие 25% и более ворсинчатого компонента и/или с выраженной дисплазией классифицировали как ПА.

Анализ данных

Показатели наличия НК-клеток оценивали для групп участников с аденомой толстой кишки и КРР. Информативность теста НК-клеток оценивали с помощью основных статистических показателей, таких как чувствительность, специфичность, отрицательная и положительная прогностическая ценность, отношение правдоподобия, общая точность теста, индекс клинической полезности и другие. Для определения оптимального значения отсечки НК-клеток была построена ROC-кривая. Корреляционный анализ Пирсона использовали для определения связи между активностью НК-клеток и социально-демографическими и медицинскими характеристиками участников. Результаты считались статистически значимыми при значении p менее 0,05. Все статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения SPSS.

Результаты: В настоящее исследование были включены 354 бессимптомных лица со средним риском развития, прошедших колоректальный скрининг с применением КТ колонографии в качестве первичного метода скрининга. Средний возраст обследуемых составил 59 лет.

Было выявлено 10 случаев КРР и 32 случая ПА. Кроме того, было выявлено 6 случаев острого/подострого колита. По результатам колоноскопии и гистологического исследования участники были разделены на четыре группы: (1) контроль, (2) аденома толстой кишки, (3) колит и (4) КРР.

При качественной оценке медиана активности НК-клеток составила 549 пг/мл у мужчин и 500 пг/мл у женщин. Медиана НК-клеток была выше у некурящих (544 пг/мл против 412 пг/мл) и у физически активных участников (654 пг/мл против 413 пг/мл у физически неактивных). У злоупотребляющих алкоголем уровень активности НК-клеток составил 389 пг/мл, в то время как у непьющих – 476 пг/мл.

Как показано в таблице 1, у лиц с низким уровнем НК-клеток вероятность диагностирования КРР была в 7 раз выше, чем у лиц с более высоким уровнем НК-клеток ($p < 0,001$). Наиболее значительные различия распространенности КРР в зависимости от наличия НК-клеток наблюдались у женщин: вероятность выявления КРР в 23 раза выше по сравнению с мужчинами.

Таблица 1 – Частота выявления КРР в зависимости от уровня активности НК-клеток

| | Активность НК-клеток ≤ 200 пг/мл | | | Активность НК-клеток ≥ 201 пг/мл | | |
|----------|---------------------------------------|--------------|-----------|---------------------------------------|-----------------|------|
| | NN | ОШ [95% ДИ] | p | NN | ОШ [95% ДИ] | p |
| Мужчины | 35 | 3 [0,7-12] | 0,15 | 93 | 0,4 [0,1-1,5] | 0,15 |
| Женщины | 58 | 23 [2,8-191] | 0,004 | 168 | 0,04 [0,01-0,4] | 0,21 |
| Оба пола | 93 | 7 [2-20,3] | $< 0,001$ | 261 | 0,2 [0,05-0,4] | 0,06 |

Медиана активности НК-клеток у пациентов с КРР составила 140 пг/мл, у пациентов с ПА толстой кишки – 392 пг/мл. В контрольной группе уровень НК-клеток был выше по сравнению с другими группами: медиана – 545 пг/мл, $p < 0,05$ (рисунок 2).

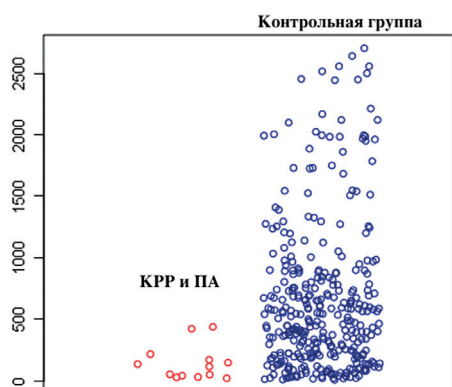


Рисунок 2 – Уровень активности НК-клеток

В настоящем исследовании максимальный индекс Юдена (0,693) был достигнут при уровне НК-клеток 200 пг/мл. Частота ложноотрицательных результатов теста в диагностике КРР при данном значении составила 13%.

Чувствительность теста для выявления КРР была значительно выше, чем для ПА (71% против 21%). Точность теста НК-клеток для выявления КРР составила 76%, при чувствительности 71% и специфичности 76%. Точность теста в диагностике ПА составила 72%. Отрицательная прогностическая ценность теста была высокой для групп КРР и ПА – 99% и 98%, соответственно (таблица 2).

Тест на определение активности НК-клеток продемонстрировал хорошую клиническую полезность для исключения ПА и КРР с отрицательным индексом клинической полезности (CUI-) 0,7 и 0,6, соответственно, в то время как положительный CUI был очень низким – 0,05 [95% ДИ 0,02-0,1] против 0,01 [95% ДИ 0-0,1] для ПА и КРР, соответственно.

Таблица 2 – Диагностическая ценность теста на определение активности НК-клеток в диагностике колоректальных неоплазий

| Показатели | КРР | | ПА | |
|--------------------|-----------------|-----------|-----------------|-----------|
| | Значение 95% ДИ | | Значение 95% ДИ | |
| Чувствительность | 71% | [42-91,6] | 21% | [8-39,7] |
| Специфичность | 76% | [70,7-80] | 73% | [68-78] |
| Позитивное ОП | 2,9 | [2,0-4,3] | 1,1 | [0,4-1,6] |
| Негативное ОП | 0,4 | [0,2-0,9] | 1,1 | [0,9-1,3] |
| ППЗ | 7,8% | [5,5-11] | 1,3% | [0,6-2,7] |
| НПЗ | 99% | [98-99,5] | 98% | [98-98,5] |
| Точность | 76% | [71-79,9] | 72% | [67-77] |
| Распространенность | 2,8% | | 1,7% | |

Обсуждение: В данном исследовании впервые была оценена связь уровня активности НК-клеток с распространенностью КРР и ПА в популяции со средним риском развития рака. Тест НК-клеток показал хорошую диагностическую точность в выявлении КРР и ПА, однако чувствительность и специфичность были ниже, чем в ранее опубликованных исследованиях [7]. В частности, в канадском исследовании, в котором участвовали лица с высоким риском КРР, тест на активность НК-клеток показал чувствительность 87% и специфичность 64% в диагностике КРР.

Низкая чувствительность теста в выявлении ПА и очень низкие положительные значения CUI как для КРР, так и для ПА ограничивают клиническую полезность данного теста в качестве первичного метода скрининга КРР и ПА. Однако высокое негативное предиктивное значение теста при обеих патологиях предполагает его потенциальную способность исключить заболевание у лиц со средним риском развития КРР.

Настоящее исследование показало, что вероятность возникновения рака толстой кишки очень низка в популяции среднего риска, если уровень НК-клеток выше 200 пг/мл. Риск возникновения злокачественных новообразований толстой кишки в 7 раз выше у участников с активностью НК-клеток ниже 200 пг/мл. Ранее было показано, что у лиц с низким уровнем НК-клеток риск диагностирования КРР был в 10 раз выше, чем у тех, кто имел активность НК-клеток выше 200 пг/мл [7]. Но необходимо отметить, что участники в указанном исследовании имели высокий риск развития рака и отличались от участников, включенных в настоящее исследование.

В данном исследовании у пациентов с КРР была снижена активность НК-клеток. Исследование Tallerico с соавт. продемонстрировало, что дифференцированные клетки КРР высокоустойчивы к НК-клеткам [15]. Также было показано, что при иммуногистохимической оценке раковой ткани при КРР наблюдалась низкая плотность или отсутствие инфильтрированных НК-клеток [16]. Однако авторы обнаружили повышенную плотность инфильтрированных НК-клеток в ткани аденомы толстой кишки по сравнению с окружающей нормальной слизистой. Полученные результаты показали, что у участников с ПА медиана активности НК-клеток была ниже, чем у здоровых людей. Таким образом, можно предположить, что аденомы толстой кишки подвергаются воздействию НК-клеток, поскольку НК-клетки все еще могут мигрировать в ткань аденомы, как показало исследование Halama с соавт. [16], но функция клеток явно нарушена. Однако на сегодняшний день нет данных, позволяющих сделать вывод, что высокий уровень НК-клеток в сыворотке крови или высокая плотность инфильтрированных НК-клеток в ткани аденомы может предотвратить трансформацию аденомы в рак или замедлить этот процесс. Поэтому изучение влияния НК-клеток на рак толстой кишки важно для поиска путей создания онкопротекторной среды и разработки противораковых препаратов.

Результаты настоящего исследования подтверждают, что у лиц, занимающихся физическими упражнениями, уровень НК-клеток выше, чем у физически неактивных участников. Эти результаты соответствуют ранее опубли-

кованным данным о повышении противоракового иммунитета при регулярной физической активности [17].

Нами также было обнаружено, что активность НК-клеток была выше у некурящих по сравнению с курящими. Что касается употребления алкоголя, то средний уровень НК-клеток в этой группе был ниже, чем у курящих и физически неактивных участников. Эти факты заслуживают особого внимания, так как позволяют предположить, что курение и чрезмерное употребление алкоголя могут быть причиной снижения иммунитета и, как следствие, повышения риска развития рака. И наоборот, повышенный уровень НК-клеток может защищать от воздействия злокачественных клеток. Недавно Legaz с соавт. установили, что наличие иммуноглобулин-подобных рецепторов, экспрессируемых на поверхности НК-клеток, оказывает защитное действие от алкогольного цирроза, который является основным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [18]. Однако эти гипотезы требуют подтверждения дальнейшими исследованиями.

Заключение: Представленные результаты показывают, что тест на определение активности НК-клеток может быть использован в качестве потенциального биомаркера для выявления лиц с высоким риском развития КРР у здорового населения. Кроме того, высокий уровень функции НК-клеток, регулярные физические упражнения, отсутствие привычек курения и злоупотребления алкоголем могут снизить вероятность выявления КРР у популяции со средним риском развития рака.

Список использованных источников

1. Poniewierska-Baran A., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W. The role of innate lymphoid cells in selected disease states – cancer formation, metabolic disorder and inflammation // *Arc. Med. Sci.* – 2021. – Vol. 17. – P. 197-204. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.89835>.
2. Bessoles S., Grandclément C., Alari-Pahissa E., Gehrig J., Jeevan-Raj B., Held W. Adaptations of natural killer cells to self-MHC class I // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 349. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00349>.
3. Tu M.M., Mahmoud A.B., Makriganis A.P. Licensed and unlicensed NK cells: Differential roles in cancer and viral control // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00166>.
4. Thomas L.M., Peterson M.E., Long E.O. Cutting Edge: NK Cell Licensing Modulates Adhesion to Target Cells // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191. – P. 3982-3984. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1301159>.
5. Vidal A.C., Howard L.E., Wiggins E., De Hoedt A.M., Shiao S.L., Knott S., Taioli E., Fowke J.H., Freedland S.J. Natural killer cell activity and prostate cancer risk in veteran men undergoing prostate biopsy // *Cancer Epidemiol.* – 2019. – № 62. – C. 101578. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101578>.
6. Jung Y.S., Kwon M.J., Park D.I., Sohn C.I., Park J.H. Association between natural killer cell activity and the risk of colorectal neoplasia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 33. – P. 833-834. <https://doi.org/10.1111/jgh.14028>.

7. Jobin G., Rodriguez-Suarez R., Betito K. Association Between Natural Killer Cell Activity and Colorectal Cancer in High-Risk Subjects Undergoing Colonoscopy // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 153. – P. 981-985. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.009>.

8. Amankulov J., Kaidarova D., Zholdybay Z., Zagurovskaya M., Baltabekov N., Gabdullina M., Ainakulova A., Tolshbayev D., Panina A., Satbayeva E., Kalieva Z. Colorectal Cancer Screening with Computed Tomography Colonography: Single Region Experience in Kazakhstan // *Clin. Endosc.* – 2022. – Vol. 55. – P. 102-110. <https://doi.org/10.5946/ce.2021.066>.

9. Pradier A., Papaserafeim M., Li N., Rietveld A., Kaestel C., Gruaz L., Vonarburg C., Sprieg R., Puga Yung G.L., Seebach J.D. Small-Molecule Immunosuppressive Drugs and Therapeutic Immunoglobulins Differentially Inhibit NK Cell Effector Functions in vitro // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 556. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00556>.

10. Ng S., Deng J., Chinnadurai R., Yuan S., Pennati A., Galipeau J. Stimulation of Natural Killer Cell-Mediated Tumor Immunity by an IL15/TGFB-Neutrotizing Fusion Protein // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76. – P. 5684-5693. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0386>.

11. Burkard M., Leischner C., Lauer U.M., Busch C., Venturelli S., Frank J. Dietary flavonoids and modulation of natural killer cells: implications in malignant and viral diseases // *J. Nutr. Biochem.* – 2017. – Vol. 46. – P. 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.01.006>.

12. Lee S.B., Cha J., Kim I.K., Yoon J.C., Lee H.J., Park S.W., Cho S., Youn D.Y., Lee H., Lee C.H., Lee J.M., Lee K.Y., Kim J. A high-throughput assay of NK cell activity in whole blood and its clinical application // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2014. – Vol. 445. – P. 585-589. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.040>.

13. Pooler B.D., Kim D.H., Lam V.P., Burnside E.S., Pickhardt P.J. CT Colonography Reporting and Data System (C-RADS): Benchmark values from a clinical screening program // *Am. J. Roentgenol.* – 2014. – Vol. 202. – P. 1233-1236. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11272>.

14. Stoop E.M., de Haan M.C., de Wijkerslooth T.R., Bossuyt P.M., van Balle-googijen M., Nio C.Y., van de Vijver M.J., Biemann K., Thomeer M., van Leerdam M.E., Fockens P., Stoker J., Kuipers E.J., Dekker E. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: A randomised controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 55-62. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70283-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70283-2).

15. Tallero R., Todaro M., Di Franco S., Maccalli C., Garofalo C., Sottile R., Palmieri C., Tirinato L., Pangigadde P.N., La Rocca R., Mandelboim O., Stassi G., Di Fabrizio E., Parmiani G., Moretta A., Dieli F., Kärre K., Carbone E. Human NK cells selective targeting of colon cancer-initiating cells: a role for natural cytotoxicity receptors and MHC class I molecules // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 190. – P. 2383-2389. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201542>.

16. Halama N., Braun M., Kahlert C., Spille A., Quack C., Rahbari N., Koch M., Weitz J., Kloor M., Zoernig I., Schirmacher P., Brand K., Grabe N., Falk C.S. Natural killer cells are scarce in colorectal carcinoma tissue despite high levels of chemokines and cytokines // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17. – P. 677-687. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2173>.

17. Johnson C.M., Wei C., Ensor J.E., Smolenski D.J., Amos C.I., Levin B., Berry D.A. Meta-Analyses of colorectal cancer risk factors // *Cancer Causes Control.* – 2013. – Vol. 24. – P. 1208-1221. <https://doi.org/10.1007/s10552-013-0201-5>.

18. Legaz I., Bolarin J.M., Navarro E., Campillo J.A., Moya R., Pérez-Cárceles M.D., Luna A., Osuna E., Miras M., Muro M., Minguela A., Alvarez López R. KIR2DL2/S2 and KIR2DS5 in alcoholic cirrhotic patients undergoing liver transplantation // *Arch. Med. Sci.* – 2021. – № 17. – C. 764-773. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.84410>.

ТҰЖЫРЫМ

СКРИНИНГ КЕЗІНДЕГІ КОЛОРЕКТАЛДЫ НЕОПЛАЗИЯЛАРДЫҢ ЖИЛІГІМЕН ТАБИҒИ КІЛЛЕР БЕЛСЕНДІЛІГІНІҢ БАЙЛАНЫСЫ

Ж.М. Аманқұлов¹⁻³

¹Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институты) АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
³«Orhun Medical» диагностикалық орталығы, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Табиғи немесе натуралды киллерлер (НК жасушалары) белсенділігінің жоғарылауы колоректалды рак (КРР) қаупін төмендетеді. Бұрын жарияланған зерттеулердің нәтижелері НК жасушаларының қатерлі рақпен байланысын КРР даму қаупі жоғары адамдарда зерттелгенін көрсетеді.

Зерттеудің мақсаты – қатерлі рақ даму қаупі орташа популяциядағы НК жасушаларының белсенділігі мен үдемелі аденомалар (YA) және КРР жиілігі арасындағы байланысты зерттеу болды.

Әдістері: НК жасушаларының белсенділігі 25-2500 пг/мл өлшем диапазоны бар орташа қауіп тобына қатысушылардың қанының ферменттік иммундық талдауымен (ИФА) анықталды. НК жасушаларының 200 пг/мл-ден төмен деңгейі патологиялық деп есептелді. НК жасушаларының белсенділігін анықтауға арналған диагностикалық тесттің ақпараттылығы сезімталдық, спецификалық, теріс және оң болжамдық мән, клиникалық пайдалылық индексі сияқты көрсеткіштер арқылы бағаланды. Колоректалды рақ дамуының ықтималдық коэффициенті логистикалық регрессия көмегімен есептелді.

Нәтижелері: НК жасушаларының белсенділігі орташа қауіп тобындағы 354 адамда бағаланды (орташа жасы 59 жас; олардың 36%-ы ерлер). КРР және YA үшін НК жасушаларын анықтауға арналған сынақтың диагностикалық дәлдігі сәйкесінше 76% және 72% құрады, ал теріс болжау мәні 96% болды. НК жасушаларының сынағы КРР және YA үшін жақсы теріс клиникалық пайдалылық индексін көрсетті (түсініше 0,66 және 0,74). НК жасушаларының деңгейі төмен адамдарда КРР диагнозы 7 есе жиі болды (95% СИ 2,3-20,3; $p < 0,001$). НК жасушаларының деңгейі әйелдермен салыстырғанда ерлерде жоғары (549 пг/мл-ге және 500 пг/мл) және жоғарғы деңгей шылтым шегетіндерде (412 пг/мл-ге және 544 пг/мл), спортпен айналыспайтын қатысушыларда (413 пг/мл-ге және 654 пг/мл), алкогольді асыра пайдаланатын адамдарда анықталды (476 пг/мл-ге және 389 пг/мл).

Қорытынды: Біздің зерттеуіміз көрсеткендей, НК жасушаларының жоғары деңгейі қатерлі ісіктің даму қаупі орташа адамдарда КРР және YA жоққа шығаруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: колоректалды рак, скрининг, аденома, табиғи киллерлер.

ABSTRACT

ASSOCIATION OF NATURAL KILLER CELLS ACTIVITY WITH THE INCIDENCE OF COLORECTAL NEOPLASIA AT SCREENING

J.M. Amankulov¹⁻³

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

²Non-commercial JSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;

³«Orhun Medical» Diagnostic Centre, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Increased natural killer cells (NK cells) activity is associated with reduced colorectal cancer (CRC) risk. Previously published studies examined the association of NK cells and CRC prevalence in individuals at high cancer risk.

The purpose was to study the relationship between NK cell activity and the incidence of advanced adenomas (AA) and CRC in a population with average cancer risk.

Methods: The activity of NK cells was assessed by enzyme immunoassay (ELISA) of blood in participants of average risk with a measurement range of 25-2500 pg/ml. The level of NK cells below 200 pg/ml was defined as pathological. The informativeness of the diagnostic test for determining NK cell activity was assessed using indicators such as sensitivity, specificity, negative and positive predictive value, and clinical utility index. The probability coefficient for the development of colorectal cancer was calculated using logistic regression.

Results: The activity of NK cells was assessed in 354 persons of average risk (mean age 59 years; 36% of them men). The diagnostic accuracy of NK cells determination for CRC and AA was 76% and 72%, respectively, and the negative predictive value was 96%. The NK cell test demonstrated a good negative clinical utility index for CRC and AA (0.66 and 0.74, respectively). Individuals with low levels of NK cells were seven times more likely to be diagnosed with CRC (95% CI 2.3-20.3; $p < 0.001$). NK cell levels were higher in men compared to women (549 pg/mL vs 500 pg/mL) and lower in smokers (412 pg/mL versus 544 pg/mL), non-athletic participants (413 pg/mL versus 654 pg / ml), in people who abuse alcohol (389 pg/ml versus 476 pg/ml).

Conclusion: Our study shows that a high level of NK cells can potentially exclude CRC and AA in individuals with average cancer risk.

Keywords: colorectal cancer, screening, adenoma, natural killer.

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

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование профинансировано в рамках НТП ВР11065390 (ПЦФ МЗ РК).

Вклад автора: вклад в концепцию – Аманкулов Ж.М.; научный дизайн – Аманкулов Ж.М.; исполнение заявленного научного исследования – Аманкулов Ж.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Аманкулов Ж.М.; создание научной статьи – Аманкулов Ж.М.

Сведения об авторе:

Аманкулов Жандос Муктарович (корреспондирующий автор) – заведующий отделением радиологии и ядерной медицины АО «Каззахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», 050022, пр-т Абая 91, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013514213, e-mail: zhandos.amankulov@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7389-3119>.

ХАРАКТЕРИСТИКА УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ LUNG-RADS 4A И 4B КАТЕГОРИЙ, ОБНАРУЖЕННЫХ ПРИ СКРИНИНГЕ РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ НИЗКОДОЗНОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

**А.С. ПАНИНА^{1,2}, Ж.Ж. ЖОЛДЫБАЙ¹, Е.К. ТУРКИНБАЕВ¹, Т.Н. СЕЙСЕНБАЕВ¹,
А.У. ТУСУПОВА¹, А.А. МҰХАМЕДЖАН^{1,2}**

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

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: С внедрением низкодозного скрининга рака легкого появилась необходимость изучения радиологических характеристик выявленных узелков для определения оптимальной тактики ведения пациентов, снижения уровня смертности путем выявления ранних стадий, а также для снижения числа ложно-положительных результатов.

Целью исследования было изучить радиологическую семиотику очагов в легких, которые были обнаружены при низкодозном скрининге рака легкого и классифицированы как категории 4A и 4B согласно классификации Lung-RADS 1.1, а также установить связь между их характеристиками и вероятностью злокачественности.

Методы: Нами были изучены результаты низкодозной компьютерной томографии органов грудной клетки у 167 пациентов. Все исследования проводились на КТ сканерах с протоколом низкой дозы, не превышающей 1 мЗв.

Результаты: Из 167 выявленных очагов в легких 89 (53,3%) были патоморфологически верифицированы: 6 (7,1%) случаев из категории Lung-RADS 4A и 83 (100%) из категории Lung-RADS 4B. По результатам патоморфологического исследования из 89 участников, злокачественные образования были выявлены у 74 (83,1%). Статистически значимая связь в изучаемых категориях была выявлена между развитием рака легкого и полом – Odds Ratio 2.320 (95% CI 1,230-4,376). Наибольшее количество случаев рака легкого по структуре представляли собой солидные узелки (83,8%), с бурлистыми контурами (43,2%), плотностью в пределах 20-35 HU, с реакцией прилежащей плевры (58,1%).

Заключение: Изучение патогномичных радиологических характеристик легочных очагов позволит улучшить раннюю диагностику рака легкого, а также сократить количество ложно-положительных результатов.

Ключевые слова: рак легкого, легочные узелки, Lung-RADS.

Введение: Основные клинические вопросы при проведении скрининга рака легкого с применением низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) включают определение положительного результата скрининга и соответствующей дальнейшей тактики ведения очагов в легких, обнаруженных при сканировании. Согласно мировым литературным данным, у более чем 20% участников различных программ низкодозного КТ-скрининга при первом сканировании был обнаружен один или больше очагов в легких, которые требовали дальнейшего обследования [1-3]. Доля инвазивных диагностических процедур колебалась от 1 до 4% [2, 4], а частота ложно-положительных результатов была в диапазоне от 12,8% до 97,5% [5, 6].

По данным различных зарубежных авторов, существуют статистически значимые предиктивные радиологические характеристики узелков в легких, которые позволяют определить вероятность их злокачественности [5, 6]. К таким характеристикам относятся локализация, размеры, количество, структура и контуры узелков. Помимо радиологических характеристик, была изучена связь между возникновением рака легкого и статусом курения, полом, возрастом, наследственными факторами и наличием эмфиземы.

В связи с этим появляется необходимость изучения характеристик легочных узелков, обнаруженных при низкодозном КТ-скрининге, которые помогут предска-

зать вероятность злокачественности и которые можно использовать для принятия клинических решений. Их изучение также может способствовать снижению риска заболеваемости и смертности от рака легкого и сокращению затрат на лечение запущенных случаев. В нашем исследовании мы изучили радиологические особенности легочных узелков, которые были определены как положительный результат скрининга.

Целью исследования было изучить радиологическую семиотику очагов в легких, которые были обнаружены при низкодозном скрининге рака легкого и классифицированы как категории 4A и 4B согласно классификации Lung-RADS 1.1, а также установить связь между их характеристиками и вероятностью злокачественности.

Материалы и методы: Нами были проанализированы данные НДКТ исследований органов грудной клетки у 167 пациентов, которые были отнесены к Lung-RADS категориям 4A и 4B в ходе скрининга рака легкого в РК. Из них, к категории 4A были отнесены 84 участника, к категории 4B – 83 участника.

Все НДКТ исследования проводились на КТ сканерах с протоколом низкой дозы, не превышающей 1 мЗв.

Согласно рекомендациям American College of Radiology (ACR), к категории Lung-RADS 4A относятся легочные узелки солидного строения от 8 до 15 мм и субсолидные очаги с солидным компонентом 6-8 мм.

К категории Lung-RADS 4B относятся легочные узелки солидного строения более 15 мм и субсолидные очаги с солидным компонентом более 8 мм. Данные узелки

нуждаются в патоморфологической верификации [7]. Характеристика участников исследования и выявленных очагов поражения представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика участников исследования и обнаруженных легочных узелков

| Характеристика | | Категория узелков согласно классификации Lung-RADS 1.1 | | | | | |
|--------------------------------|--------------------|--|------|----|------|-------|------|
| | | 4A | | 4B | | Всего | |
| | | n | % | n | % | n | % |
| Пол | Мужчины | 39 | 23,4 | 55 | 32,9 | 94 | 56,3 |
| | Женщины | 46 | 27,5 | 27 | 16,2 | 73 | 43,7 |
| Возрастная категория | 40-49 | 19 | 11,4 | 13 | 7,8 | 32 | 19,2 |
| | 50-59 | 32 | 19,2 | 31 | 18,6 | 63 | 37,7 |
| | 60-69 | 24 | 14,4 | 23 | 13,8 | 47 | 28,1 |
| | 70-75 | 9 | 5,4 | 16 | 9,6 | 25 | 15,0 |
| Статус курения | Некурящие | 35 | 21,0 | 34 | 20,4 | 69 | 41,3 |
| | Курящие | 43 | 25,7 | 38 | 22,8 | 81 | 48,5 |
| | Бывшие курильщики* | 6 | 3,6 | 11 | 6,6 | 17 | 10,2 |
| Локализация легочного узла | ПВД | 20 | 12,0 | 26 | 15,6 | 46 | 27,5 |
| | ПСД | 4 | 2,4 | 4 | 2,4 | 8 | 4,8 |
| | ПНД | 23 | 13,8 | 18 | 10,8 | 41 | 24,6 |
| | ЛВД | 19 | 11,4 | 21 | 12,6 | 40 | 24,0 |
| | ЛНД | 18 | 10,8 | 14 | 8,4 | 32 | 19,2 |
| Структура легочного узла | Солидный | 79 | 47,3 | 72 | 43,1 | 151 | 90,4 |
| | Субсолидный | 6 | 3,6 | 10 | 6,0 | 16 | 9,6 |
| Морфологическая характеристика | Злокачественный | 5 | 3,0 | 69 | 41,3 | 74 | 44,3 |
| | Доброкачественный | 79 | 47,3 | 14 | 8,4 | 93 | 55,7 |

Примечание: * Участники, бросившие курить более 10 лет назад, были признаны бывшими курильщиками

Как видно из таблицы 1, в исследуемой популяции большинство участников были мужского пола; преобладающая возрастная группа – 50-59 лет; по статусу курения, очаги чаще выявлялись у курящих участников. По локализации обнаруженных узелков в легких преобладали правая верхняя и правая нижняя доли; структура в основном была представлена солидными узелками, в то время как субсолидные составили лишь 9,6%.

Средний размер обнаруженных узелков в категории 4A был 10 мм ±1,9 и 48,7 мм ±16,4 – в категории 4B.

Согласно рекомендациям ACR, узелки категории Lung-RADS 4A следует наблюдать в течении 3 месяцев, в то время как узелки категории Lung-RADS 4B не

нуждаются в динамическом наблюдении, но требуют патоморфологической верификации.

Время удвоения объема узелков (Volume Doubling Time – VDT): солидные узелки категории 4A без признаков роста или с незначительным ростом (VDT более 400 дней) в течение года были признаны доброкачественными.

Таким образом, в нашем исследовании 78 участников находились под динамическим наблюдением в течение года с интервалами 3-6 месяцев, а 6 пациентов, по собственному желанию, предпочли хирургическое лечение.

Для расчета VDT мы использовали онлайн калькулятор <https://www.radiology.no/vdt/> (рисунок 1).

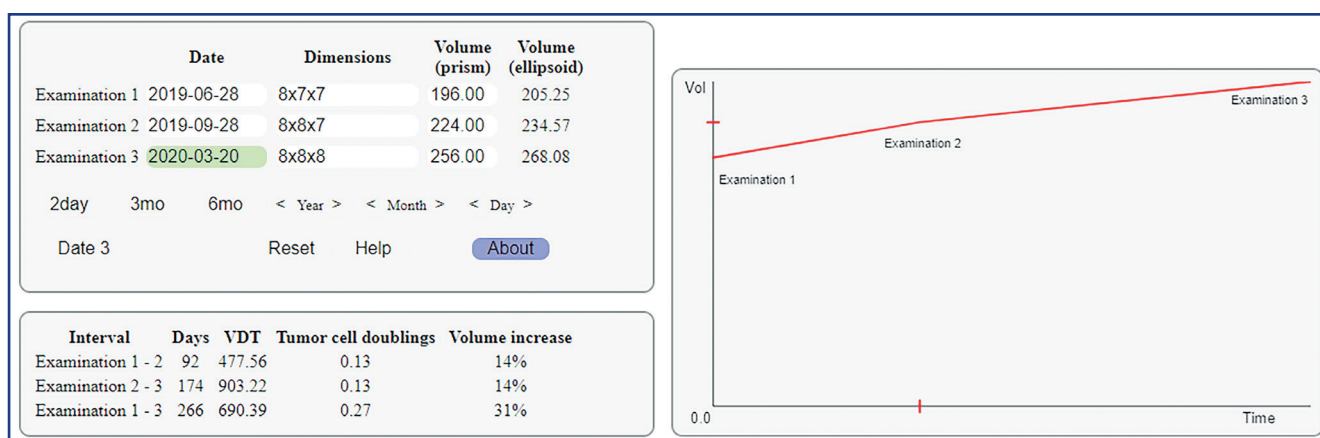


Рисунок 1 – Пример расчета VDT с помощью онлайн калькулятора

VDT является важным параметром, применяемым в скрининге рака легкого. VDT определяется как время, необходимое растущему узлу, чтобы удвоить свой объем.

Более длинный VDT указывает на более доброкачественное течение, в то время как короткий VDT указывает на более агрессивный характер.

Согласно большинству изученных исследований [1-3], VDT менее 400 дней указывает на высокую вероятность злокачественности новообразования, тогда как VDT более 500 дней в подавляющем большинстве характерно для доброкачественных образований.

Статистическая обработка

Все данные были проанализированы с использованием SPSS ver. 27 программное обеспечение для Windows, разработанное StatSoft Inc. Оценка риска выявления рака легких между группами определялась по соотношению шансов (OR). Тест χ^2 -квadrat применялся для оценки статистической разницы между категориальными паттернами. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты: 89 (53,3%) из 167 обнаруженных узелков были патоморфологически верифицированы: 6 (7,1%) случаев из категории Lung-RADS 4A и 83 (100%) – из категории Lung-RADS 4B. В качестве методов верификации использовались трансторакальная биопсия, фибробронхоскопия с биопсией, хирургические методы (эндо-видео торакоскопия с экспресс гистологией, краевая резекция, сегментэктомия, лобэктомия, билобэктомия) (таблица 2).

Таблица 2 – Методы верификации легочных узелков

| Метод верификации | n | % |
|------------------------------|----|------|
| Трансторакальная биопсия | 7 | 7,8 |
| Фибробронхоскопия с биопсией | 37 | 41,6 |
| Хирургическое лечение | 45 | 50,6 |

По результатам патоморфологического исследования злокачественные образования были выявлены у 74 (83,1%) из 89 участников.

Мы провели анализ основных «радиологических характеристик» узелков, которые можно определить при НДКТ исследовании: локализация, размеры, структура, контуры, плотность (НУ), наличие перифокальной реакции, симптом втяжения плевры, наличие эмфиземы. Характеристика данных показателей отражена в таблице 3.

Для выявления статистически значимых радиологических характеристик нами был проведен расчет отношения шансов между исследуемыми группами. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 3 – Характеристика участников и выявленных злокачественных образований

| Факторы | | n | % |
|--------------------------------|-------------------|----|------|
| <i>Общие:</i> | | | |
| Пол | Мужской | 50 | 67,6 |
| | Женский | 24 | 32,4 |
| Возраст | 40-49 | 9 | 12,1 |
| | 50-59 | 29 | 39,2 |
| | 60-69 | 17 | 23,0 |
| | 70-75 | 19 | 25,7 |
| Статус курения | Некурящие | 32 | 43,3 |
| | Курящие | 34 | 45,9 |
| | Бывшие курильщики | 8 | 10,8 |
| Эмфизема | Есть | 36 | 48,6 |
| | Нет | 38 | 51,4 |
| <i>Характеристика узелков:</i> | | | |
| Локализация | ПВД | 22 | 29,8 |
| | ВСД | 3 | 4,0 |
| | ВНД | 16 | 21,6 |
| | ЛВД | 18 | 24,3 |
| Тип | ЛНД | 15 | 20,3 |
| | Солидные | 62 | 83,8 |
| Контуры | Субсолидные | 12 | 16,2 |
| | Нечеткие/неровные | 14 | 19,0 |
| | Бугристые | 32 | 43,2 |
| Плотность | Спикулообразные | 28 | 37,8 |
| | 20-35 | 47 | 63,5 |
| Реакция плевры | 35-55 | 27 | 36,5 |
| | есть | 43 | 58,1 |
| Перифокальная инфильтрация | нет | 31 | 41,9 |
| | есть | 17 | 23,0 |
| | нет | 57 | 77,0 |

Таблица 4 – Показатели отношения шансов в группах с различными показателями

| Факторы | Odds Ratio (95% CI) | P value |
|--|---------------------|------------|
| <i>Общие:</i> | | |
| Пол: мужчины vs. женщины | 2,320 (1,230-4,376) | $p < 0,05$ |
| Возраст: 50-59 vs. 60-69 | 1,447 (0,662-3,165) | $p > 0,05$ |
| 60-69 vs. 70-75 | 0,256 (0,092-0,711) | $p > 0,05$ |
| 50-59 vs. 70-75 | 0,370 (0,141-0,971) | $p > 0,05$ |
| Эмфизема: есть vs. нет | 1,102 (0,598-2,031) | $p > 0,05$ |
| <i>Характеристика узелков:</i> | | |
| Локализация: верхние доли vs. средние и нижние | 1,263 (0,688-2,343) | $p > 0,05$ |
| Тип: солидный vs. субсолидный | 0,232 (0,072-0,754) | $p > 0,05$ |
| Плотность: 20-35 НУ vs. 36-60 НУ | 1,779 (0,953-3,319) | $p > 0,05$ |
| Контуры: бугристые vs. спикулообразные | 0,508 (0,141-1,831) | $p > 0,05$ |
| нечеткие/неровные vs. спикулообразные | 0,200 (0,053-0,753) | $p > 0,05$ |

Как видно из таблицы 3, имеется статистически значимая связь между развитием рака легкого и полом Odds Ratio 2.320, (95% CI 1,230-4,376), т.е. риск возникновения заболевания у мужчин в 3,5 раза выше, чем у женщин.

Многие показатели превосходили другие в процентном отношении, однако анализ не показал их статистически значимой связи. Следует отметить, что большинство случаев рака легкого было выявлено в возрастной

группе 50-59 лет (39,2%); по статусу курения очаги чаще выявлялись у курящих участников (45,9%), по локализации превалировала правая верхняя доля (29,8%), по структуре наиболее часто злокачественными образованиями были солидные узелки (83,8%), с бугристыми контурами (43,2%), плотностью в пределах 20-35 НУ, с реакцией прилежащей плевры (58,1%).

Обсуждение: В нашем исследовании мы провели анализ особенностей легочных узелков категории Lung-

RADS 4A и Lung-RADS 4B, который включал в себя ряд характеристик. Интересным оказался тот факт, что ни один из радиологических показателей не показал статистически значимой разницы внутри изучаемых категорий классификации Lung-RADS.

Согласно литературным источникам, одним из наиболее патогномичным предиктивным признаком рака легкого является размер узелка. Так, было показано, что образования >3 см имеют высокую вероятность злокачественности, в то время как риск злокачественности узелков >1 см составляет 15,2% в зависимости от характеристик узла и факторов риска пациента [8-10]. Для легочных узелков размером 5-10 мм вероятность злокачественности составила лишь 1,3% даже в группе высокого риска [9].

Другим дискуссионным вопросом являются контуры образований. Принято считать, что ровные, четкие контуры присущи доброкачественным процессам, в то время как нечеткие, неровные, бугристые контуры характерны для злокачественных новообразований. Однако А. Choromanska с соавторами указывают на наличие статистически значимого совпадения между группами с неровными контурами, которые, по мнению авторов, могут встречаться и при воспалительных, инфекционных состояниях. А ровные с закругленными краями контуры в 20% случаев были отмечены при выявлении первичного рака легкого и у большинства метастатических узлов [11]. В нашем исследовании мы также не выявили статистически значимой корреляции между вероятностью злокачественности легочного узла и его контурами, хотя чуть меньше половины узелков (43,2%) в исследуемых категориях имели бугристые контуры.

Локализация легочных узелков может служить потенциальной подсказкой при определении злокачественности. Так, А. McWilliams с соавторами заключили, что обнаружение узелков в верхних долях связано с повышенным риском малигнизации, с Odds Ratio 1,9 [8]. В частности, правая верхняя доля имеет самый высокий уровень злокачественности – 45% от всех злокачественных узлов в исследовании N. Horeweg с соавторами [12]. Аналогичные результаты наблюдались и в нашем исследовании: большинство злокачественных узлов было выявлено в верхней правой доле лёгкого.

Заключение: В нашем исследовании мы изучили радиологическую семиотику легочных очагов, выявленных в ходе скрининга с применением НДКТ. Мы не установили статистически значимой связи между полученными данными и вероятностью возникновения рака легкого, однако выявили радиологические симптомы, наиболее характерные для злокачественных новообразований.

Вопрос изучения патогномичных радиологических признаков злокачественности очагов в легких остается актуальным и требует более детального изучения. Возможно, стоит рассматривать вопрос более комплексно и изучать различные сочетания факторов и их взаимосвязь. Изучение патогномичных радиологических характеристик легочных очагов позволит улучшить раннюю диагностику рака легкого, а также сократить количество ложно-положительных результатов.

Список использованных источников:

1. Crowell J.M., Baker S.G., Marcus P.M., Clapp J.D., Kramer B.S. Cumulative incidence of false-positive results in lung cancer screening: a randomized trial // *Ann Intern Med.* – 2010. – Vol. 152. – P. 505-512. <https://dx.doi.org/10.1059/0003-4819-152-8-201004200-00007>.
2. Bach P.B., Mirkin J.N., Oliver T.K., Christopher G.A., Donald A.B., Otis W. B., Tim B., Graham A.C., Michael K.G., James R.J., Anita L.S., Rebecca S-B., Douglas E.W., Amir Q., Frank C.D. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – P. 2318-2329. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5521>.
3. Wood D.E., Eapen G.A., Ettinger D.S., Hou L., Jackman D.M., Kazerooni E., Klippenstein D., Lackner R.P., Lorriana L., Leung A.N.C., Massion P.P., Meyers B.F., Munden R.F., Otterson G.A., Peairs K., Pipavath S., Pratt-Pozo Ch., Reddy Ch., Reid M.E., Rotter A.J., Schabath M.B., Sequist L.V., Tong B.C., Travis W.D., Unger M., Yang S.C. Lung cancer screening // *J. Natl. Cancer Compr. Netw.* – 2012. – Vol. 10. – P. 240-265. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2012.0022>.
4. Aberle D.R., Adams A.M., Berg C.D., Black W.C., Clapp J.D., Fagerstrom R.M., Gareen I.F., Gatsonis C., Marcus P.M., Sicks J.D., National Lung Screening Trial Research Team, Munden R.F. Reduced lung cancer mortality with lowdose computed tomographic screening // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>.
5. Pinsky P.F., Gierada D.S., Black W., Munden R., Nath H., Aberle D., Kazerooni E. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment // *Ann. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 162(7). – P. 485-491. <https://doi.org/10.7326/m14-2086>.
6. Kinsinger L.S., Anderson C., Kim J., Larson M., Chan S.H., King H.A., Rice K.L., Slatore C.G., Tanner N.T., Pittman K., Monte R.J., McNeil R.B., Grubber J.M., Kelley M.J., Provenzale D., Datta S.K., Sperber N.S., Barnes L.K., Abbott D.H., Sims K.J., Whitley R.L., Wu R.R., Jackson G.L. Implementation of Lung Cancer Screening in the Veterans Health Administration // *JAMA Intern. Med.* – 2017. – Vol. 177(3). – P. 399-406. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9022>.
7. Lung CT Screening Reporting and Data System (Lung-RADS™). <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>. 17.05.2022.
8. McWilliams A., Tammemagi M.C., Mayo J.R., Roberts H., Liu G., Soghrati K., Yasufuku K., Martel S., Laberge F., Gingras M., Atkar-Khattra S., Berg Ch.B., Evans K., Finley R., Yee J., English J., Nasute P., Goffin J., Puka S., Stewart L., Tsai S., Johnston M.R., Manos D., Nicholas G., Goss G.D., Seely J.M., Amjadi K., Tremblay A., Burrowes P., MacEachern P., Bhatia R., Tsao M-S., Lam S. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 910-919. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214726>.
9. MacMahon H., Naidich D.P., Goo J.M., Lee K.S., Leung A.N.C., Mayo J.R., Atul C Mehta A.C., Ohno Y., Powell Ch.A., Prokop M., Rubin G.D., Schaefer-Prokop C.M., William D Travis W.D., Schil P.E.V., Bankier A.A. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017 // *Radiology.* – 2017. – Vol. 284. – P. 228-243. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017161659>.
10. Horeweg N., van Rosmalen J., Heuvelmans M.A., van der Aalst C.M., Vliegenthart R., Scholten E.T., ten Haaf K., Nackaerts K., Lammers J.W.J., Weenink C., Harry J Groen H.J., van Ooijen P., de Jong P.A., de Bock G.H., Mali W., de Koning H.J., Oudkerk M. Lung cancer probability in patients with CT detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 1332-1341. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70389-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70389-4).
11. Choromanska A., Macura K.J. Evaluation of solitary pulmonary nodule detected during computed tomography examination // *Pol. J. Radiol.* – 2012. – Vol. 77. – P. 22-34. <https://doi.org/10.12659/pjr.882967>.
12. Horeweg N., van der Aalst C.M., Thunnissen E., Nackaerts K., Weenink C., Groen H.J., Lammers J.W.J., Aerts J.G., Scholten E.T., van Rosmalen J., Willem Mali W., Oudkerk M., de Koning H.J. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – P. 848-854. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1651OC>.

ТҰЖЫРЫМ

ӨКПЕ ОБЫРЫНА АЗ ДОЗАЛЫ КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯ КӨМЕГІМЕН СКРИНИНГ ЖҮРГІЗУ КЕЗІНДЕ АНЫҚТАЛҒАН LUNG-RADS 4A ЖӘНЕ 4B САНАТЫНА СӘЙКЕС ТҮЙІН ТҮЗІЛІСТЕРДІҢ СИПАТТАРЫ

А.С. Панина^{1,2}, Ж.Ж. Жолдыбай¹, Е.К. Түркінбаев¹, Т.Н. Сейсенбаев¹, А.У. Түсіпова¹, А.А. Мұхамеджан^{1,2}

¹«Қазақ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

²«Қазақ Онкология және Радиология Ғылыми-Зерттеу Институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Өкпе обырына аз дозалы КТ көмегімен скрининг жүргізіле басталуының нәтижесінде анықталған түйіндердің радиологиялық сипаттарын зерттеу қажеттігі туындады. Сол арқылы пациентті жүргізу тактикасын анықтауға, ауруды ерте сатысында анықтап, өлім-жітімді азайтуға, сондай-ақ жалған оң қорытындылардың санын азайтуға болады.

Зерттеудің мақсаты – өкпе обырына аз дозалы скрининг жүргізу нәтижесінде анықталып, Lung-RADS 1.1 жіктелесі бойынша 4A және 4B санаты деп жіктелген түйіндердің радиологиялық семиотикасын зерттеп, олардың сипаты мен қатерлі болу ықтималдығы арасындағы байланысты анықтау.

Әдістер: Біз кеуде қуысы ағзаларының 167 АДКТ қорытындысын зерттеп шықтық. Барлық АДКТ зерттеу 1 мЗв аспайтын аз дозалы протоколы бар КТ сканерлерде жасалды.

Нәтижелері: Барлық анықталған 167 ошақтың 89 (53,3%) патоморфологиялық верификациядан өтті: Lung-RADS 4A санаты деп жіктелген 6 (7,1%) жағдай мен Lung-RADS 4B деп жіктелген 83 (100%) жағдай. Патоморфологиялық зерттеу нәтижесінде 89 қатысушының 74-де (83,1%) қатерлі ісік анықталды. Зерттелген санаттарда өкпе обырының дамуы мен жыныс арасында статистикалық мәні бар байланыс анықталды – Odds Ratio 2.320, (95% CI 1,230-4,376). Өкпе обыры анықталған жағдайлардың көбінің құрылымын айтар болсақ, жиегі ирелең (43,2%), тығыздығы 20-35 HU арасында болатын, іргелес плевраны тартатын (58,1%) солид түйін (83,8%) екені анықталды.

Қорытынды: Өкпедегі түйіндердің радиологиядағы патогномиялық сипаттарын зерттеу – өкпе обырын ерте анықтауды жақсарта түседі, сондай-ақ жалған оң қорытындылардың санын азайтуға септеседі.

Түйінді сөздер: өкпе обыры, өкпе түйіндері, Lung-RADS.

ABSTRACT

CHARACTERISTICS OF LUNG-RADS 4A AND 4B CATEGORY NODULES DETECTED DURING LUNG CANCER SCREENING USING LOW-DOSE COMPUTED TOMOGRAPHY

A.S. Panina^{1,2}, Zh.Zh. Zholdybay¹, E.K. Turkinbaev¹, T.N. Seisenbaev¹, A.U. Tusupova¹, A.A. Mukhamedzhan^{1,2}

¹Non-profit JSC «Kazakh National Medical University named after. S.D. Asfendiyarov», Almaty, the Republic of Kazakhstan;

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

Relevance: With the introduction of low-dose lung cancer screening, it became necessary to study the radiological characteristics of detected nodules in order to determine the optimal tactics for managing patients, reduce mortality by detecting early stages, and also to reduce the number of false-positive results.

The study aimed to investigate the radiological semiotics of lung lesions detected by low-dose lung cancer screening and classified as categories 4A and 4B according to the Lung-RADS 1.1 and establish the relationship between their characteristics and possible malignancy.

Methods: We studied the results of 167 LDCT images of the chest. All LDCT examinations were performed on CT scanners with a low dose protocol that did not exceed 1 mSv.

Results: Of the 167 identified lesions in the lungs, 89 (53.3%) were pathologically verified: 6 (7.1%) cases from the Lung-RADS 4A category and 83 (100%) from the Lung-RADS 4B category. According to pathomorphological examination, 74 (83.1%) out of 89 participants had malignant tumors. In the studied categories, the association between the development of lung cancer and gender Odds Ratio was statistically significant – 2.320 (95% CI 1.230-4.376). Most lung cancer cases had solid nodules (83.8%) with tuberous contours (43.2%), a density of 20-35 HU, and the reaction of the adjacent pleura (58.1%).

Conclusion: The study of pathognomonic radiological characteristics of lung lesions will improve the early diagnosis of lung cancer and reduce the number of false-positive results.

Keywords: lung cancer; pulmonary nodules, Lung-RADS.

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование профинансировано в рамках НТП BR11065390 (ПЦФ МЗ РК).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Жолдыбай Ж.Ж., Туркинбаев Е.К., Мұхамеджан А.А.; научный дизайн – Панина А.С., Сейсенбаев Т.Н., Тусупова А.У.; исполнение заявленного научного исследования – Панина А.С., Туркинбаев Е.К., Тусупова А.У.; интерпретация заявленного научного исследования – Панина А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Сейсенбаев Т.Н., Мұхамеджан А.А.; создание научной статьи – Панина А.С., Жолдыбай Ж.Ж., Туркинбаев Е.К.

Сведения об авторах:

Панина А.С. (корреспондирующий автор) – ассистент кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», врач отделения радиологии и ядерной медицины, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан, ул. Гагарина 309, тел. +77015558922, e-mail: doctorpanina@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3667-1872>;

Жолдыбай Ж.Ж. – д.м.н., Профессор, зав. кафедры «Визуальная диагностика», НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77772101612, e-mail: joldybay.j@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0553-9016>;

Туркинбаев Е.К. – врач-резидент 2-го года, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. ++77479702629, e-mail: turkinbaev@bk.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4272-8625>;

Сейсенбаев Т.Н. – врач-резидент 1-го года, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77472726160, e-mail: seysenbaev@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2885-1101>;

Тусупова А.У. – врач-резидент 1-го года, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77472023087, e-mail: yunchik.95@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7711-1372>;

Мұхамеджан А.А. – врач-интерн, НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», младший научный сотрудник, АО «Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77073706537, e-mail: aman.aralnay@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4717-3051>.

МЕТОДИКА НАЛОЖЕНИЯ ШВОВ ПРИ ЭЗОФАГОГASTРО- И ЭЗОФАГОЭНТЕРОАНАСТОМОЗЕ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ПИЩЕВОДЕ И ЖЕЛУДКЕ

Т.Т. АМАНОВ¹

¹РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский Областной Онкологический диспансер», Уральск, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак пищевода находится на 4-м месте, а рак желудка – на 3-м месте по онкозаболеваемости в Западно-Казахстанской области (ЗКО). В 2019-2021 гг. ежегодно в среднем выявляли 80-120 больных, из них 40-50 пациентам проводили оперативное лечение.

Цель исследования – оценить эффективность предлагаемого усовершенствованного метода наложения швов анастомоза и улучшения результатов оперативного вмешательства за счет снижения послеоперационных осложнений в виде несостоятельности анастомоза и снижения времени интраоперационного периода.

Методы: За 2019-2021 гг. в условиях Областного онкологического диспансера ЗКО (г. Уральск, Казахстан) было проведено 150 операций на пищеводе и желудке в объеме: операция Льюиса – 76, операция Гарлока – 29, расширенная гастрэктомия – 45.

Стандартная методика наложения швов по методу М.И. Давыдова включает 4 этапа и предполагает наложение 16 швов. В предлагаемом варианте использована усовершенствованная методика, состоящая из 3-х этапов, без формирования второго ряда швов передней губы анастомоза.

Эффективность и оценка результатов проводились по следующим критериям: а) количество случаев несостоятельности анастомоза по сравнению с предложенной и стандартной методикой; б) продолжительность интраоперационного периода.

Результаты: Применение усовершенствованной методики наложения эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомоза позволило снизить количество послеоперационных осложнений. Так, за период 2019-2021 гг. количество послеоперационных осложнений снизилось с 8,1% до 3,9%.

Заключение: Доказана эффективность и целесообразность применения предлагаемой техники наложения эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомоза при операциях у пациентов с заболеваниями пищевода и желудка.

Ключевые слова: Усовершенствование метода, рак пищевода, рак желудка.

Введение: Проблема онкологических заболеваний в мире продолжает оставаться актуальной. По полу и возрасту пациенты распределились следующим образом: средний возраст пациентов составил 50-65 лет, 60% из них – мужчины [1, 2]. В Западно-Казахстанской области (ЗКО) рак пищевода находится на 4-м месте, а рак желудка – на 3-м месте по онкозаболеваемости. В 2019-2021 гг. ежегодно в среднем выявляли 80-120 больных, из них 40-50 пациентам проводили оперативное лечение [3].

Хирургическое лечение рака пищевода и желудка не теряет своей актуальности на протяжении многих лет, однако основным и частым осложнением остаётся несостоятельность анастомоза – от 2,5 до 20% случаев [4, 5]. Предложенная нами методика позволяет сократить частоту данного осложнения. Данная методика является усовершенствованием ранее известного метода, широко применяемого в онкологии во всем мире на протяжении многих лет и зарекомендовавшего себя как ведущий высокоспециализированный метод лечения при заболеваниях пищевода и желудка.

Цель исследования – оценить эффективность предлагаемого усовершенствованного метода наложения швов анастомоза и улучшения результатов оперативного вмешательства за счет снижения послеоперационных осложнений в виде несостоятельности анастомоза и снижения времени интраоперационного периода.

Материалы и методы: В исследовании участвовали 150 пациентов с раком пищевода и желудка, получавшие оперативное лечение с формированием эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомоза в Областном онкологическом диспансере ЗКО в 2019-2021 гг.

По полу и возрасту пациенты распределились следующим образом: средний возраст пациентов составил 50-65 лет, 60% из них – мужчины.

В 50% случаев (74 пациента) проводилась операция по стандартной методике наложения шва по методу академика М.И. Давыдова [4]. Из них 38 пациентам проводилась операция Льюиса, 14 пациентам – операция Гарлока, 22 пациентам – расширенная гастрэктомия. В остальных 50% случаев (76 пациентов) применялась усовершенствованная авторами методика наложения швов при эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомозе. 38 из 76 пациентов проводилась операция Льюиса, 15 пациентам – операция Гарлока, 23 пациентам – расширенная гастрэктомия.

Результаты и эффективность операций оценивали по следующим критериям: а) количество случаев несостоятельности анастомоза по сравнению со стандартной методикой, б) продолжительность интраоперационного периода.

Раннее известная методика наложения шва при эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомозе по методу акад. М.И. Давыдова [4] представляет собой технику из 4 этапов, предполагающую наложение 16 швов:

1 этап: На переднюю стенку желудочного стебля на расстоянии 2-3 см от апикального края на боковые и задние стенки пищевода накладывают 3 отдельных серозно-мышечных узловых шва.

2 этап: Приступают к формированию задней внутренней губы пищеводно-желудочного соустья. Не снимая зажима Федорова, отдельными нитями через все слои пищевода на расстоянии 0,5 см от краев прокладывают стенку желудка и заднюю стенку пищевода. Всего между желудком и пищеводом 5 швов.

3 этап: После сформированной задней губы анастомоза переходят к передней части, где первый ряд швов передней губы анастомоза формируют с помощью 3-4 отдельных серозно-мышечных швов.

4 этап: В завершение формируют второй ряд (серозно-мышечных) швов передней губы анастомоза, как бы наворачивая переднюю стенку желудка на переднюю стенку пищевода 3-4 швами (рисунок 1).

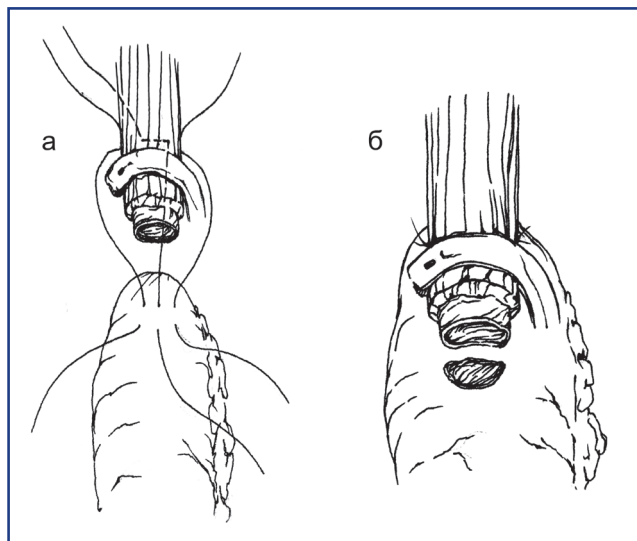


Рисунок 1 – Схема наложения швов по методу акад. М.И. Давыдова:
а – формирование эзофагоэнтероанастомоза,
б – формирование соустья в желудок

В данном исследовании была применена усовершенствованная методика наложения швов на эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомозе.

1 этап: На переднюю стенку желудочного стебля на расстоянии 2-3 см от апикального края на боковые и задние стенки пищевода накладывают 3-4 отдельных серозно-мышечных узловых шва в зависимости от калибра пищевода.

2 этап: Приступают к формированию задней внутренней губы пищеводно-желудочного соустья. Не снимая зажима Федорова, отдельными нитями через все слои пищевода на расстоянии 0,5 см от краев прокладывают узловы швы по Пирогову, захватывая слизистую стенку желудка и заднюю стенку пищевода. Всего между желудком и пищеводом накладывают 4-5 швов в зависимости от калибра пищевода.

3 этап: После формирования задней стенки анастомоза переходят к его передней части. Первый

ряд швов передней губы анастомоза формируют с помощью 4-5-ти отдельных серозно-мышечных узловых швов Матешука (краевой серозно-мышечно-подслизистый с внутренним расположением узелков). Затем через сформированное соустье в желудок проводят толстый желудочный зонд (рисунок 2а). Особенность данной методики заключается в отсутствии второго ряда серозных швов передней губы, что позволяет предотвратить органическое сужение анастомоза.

В отличие от ранее известной тактики акад. М.И. Давыдова [4], усовершенствованная методика включает 3 этапа (без формирования второго ряда швов передней губы анастомоза), тем самым общее количество накладываемых швов сокращается до 12.

На рисунке 2 представлена интраоперационная картина (рисунок 2а) и рентгенологическая (рисунок 2б) картина сформированного эзофагоэнтероанастомоза.

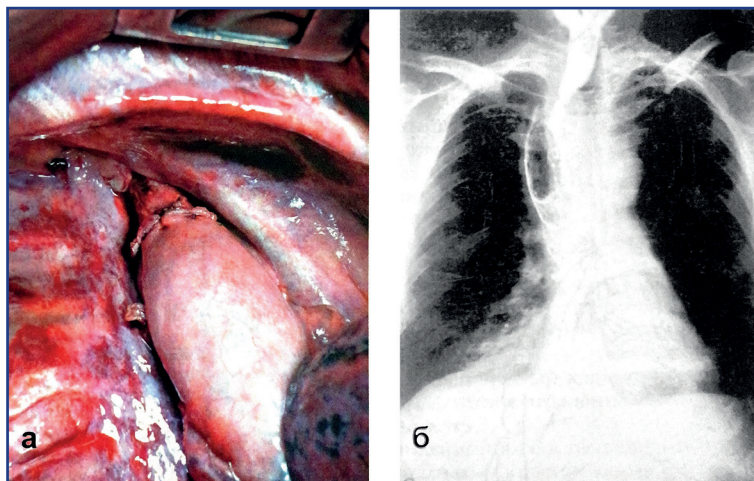


Рисунок 2 – Картина эзофагоэнтероанастомоза:
а – интраоперационная картина; б – рентгенологическая картина

Улучшение качества жизни пациентов благодаря усовершенствованной методике определяли по из-

менению частоты послеоперационных осложнений (рисунок 3).



Рисунок 3 – Преимущества применения усовершенствованного метода наложения швов анастомоза

Результаты: В ходе проделанной работы за 2019-2021 гг. значительно снизилось число случаев послеоперационных осложнений в виде несостоятельности анастомоза по сравнению со стандартной техникой наложения эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомоза.

При операциях на пищеводе и желудке отмечались послеоперационные осложнения в виде несостоятельности анастомоза. В таблице 1 приведено сравнение

частоты послеоперационных осложнений при проведении операций по стандартной методике и по предлагаемой усовершенствованной методике наложения эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомоза.

Применение усовершенствованной методики наложения эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомоза позволило снизить количество послеоперационных осложнений с 8,1% до 3,9%.

Таблица 1 – Частота послеоперационных осложнений при операциях на пищеводе и желудке по стандартной и усовершенствованной методике наложения анастомоза

| Годы | Стандартная методика | | | Усовершенствованная методика | | |
|-------|----------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------|
| | кол-во операций, n | кол-во осложнений, n | частота осложнений, % | кол-во операций, n | кол-во осложнений, n | частота осложнений, % |
| 2019 | 27 | 2 | 7,4 | 28 | 1 | 3,5 |
| 2020 | 22 | 2 | 9,0 | 23 | 1 | 4,3 |
| 2021 | 25 | 2 | 8,0 | 25 | 1 | 4,0 |
| Итого | 74 | 6 | 8,1 | 76 | 3 | 3,9 |

Предикторами данной положительной динамики являются:

1) Надежность и герметичность анастомоза вследствие уменьшения количества швов, наложенных на анастомоз.

2) Упрощение техники операции вследствие сокращения количества этапов операции.

3) Профилактика послеоперационной стриктуры пищевода за счет сохранения кровоснабжения анастомоза.

4) Сокращение времени операционного периода с 3 ч 30 мин до 2 ч 15 мин – 2 ч 50 мин.

Обсуждение: Использование усовершенствованной методики наложения эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомоза при операциях у пациентов с заболеваниями пищевода и желудка вошло в клиническую практику в нашем регионе.

Предлагаемая методика позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов за счёт снижения послеоперационных осложнений благодаря на-

ложению пищеводно-желудочного анастомоза однорядным швом.

Заключение: В ходе проделанной работы и динамического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде после использования предлагаемой усовершенствованной методики наложения эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомоза послеоперационные осложнения в виде несостоятельности анастомоза снизилось вдвое, а также сократилась продолжительность интраоперационного периода.

Тем самым доказана эффективность и целесообразность применения предлагаемой техники наложения эзофагогастро- и эзофагоэнтероанастомоза при операции у пациентов с заболеваниями пищевода и желудка.

Список использованных источников:

1. Европейское региональное бюро ВОЗ. Рак. Информационная статистика [Evropske regionalnoe byuro VOZ. Rak. Informaciya i statistika (in Russ.)]. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/data-and-statistics>. 17.04.2022;

2. Кайдарова Д.Р., Балтабеков Н.Т., Душимова З.Д., Шатковская О.В., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылкайдарова А.Ж., Лаврентьева И.Г., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2019 год (статистические и аналитические материалы). – Алматы: КазНИИОУР, 2020 [Kaidarova D.R., Baltabekov N.T., Dushimova Z.D., Shatkovskaya O.V., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkaidarova A.Zh., Lavrent'eva I.G., Sagim.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2019 god (statisticheskie i analiticheskie materialy). – Almaty: KazNIIOR, 2020. (in Russ.)]. ISBN 978-601-7548-07-0. https://onco.kz/wp-content/uploads/2021/02/Pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-Respubliki-Kazahstan-za-2019-g_09.02.2021_compressed-1.pdf;

3. ГКП на ПХВ «Областной онкологический диспансер» Управления здравоохранения акимата ЗКО. Мониторинг индикаторов онкослужбы за 2019-2021 год. <https://onko-zko.kz/ru/onas/meditsinskaya-statistika.html>. 12.05.2022;

4. Давыдов М.И., Стилиди И.С. Рак пищевода. – 3-е изд., испр. и доп.– Москва: РОНЦ; Практическая медицина, 2007 [Davydov M.I., Stilidi I.S. Rak pishhevoda. – 3-e izd., ispr. i dop.– Moskva: RONC; Prakticheskaya medicina, 2007 (in Russ.)]. ISBN 978-5-98811-040-8;

5. Ганул В.Л., Куркилевский С.И. Рак пищевода. Руководство для онкологов и хирургов. – Книга Плюс, 2003. – 204 с. [Ganul V.L., Kirkilevskij S.I. Rak pishhevoda. Rukovodstvo dlya onkologov i xirurgov. – Kniga Plyus, 2003. – 204 s. (in Russ.)]. ISBN 966-7619-41-9.

ТҮЖЫРЫМ

ӨҢЕШ ПЕН АСҚАЗАНҒА ОПЕРАЦИЯ ЖАСАУ КЕЗІНДЕ ЭЗОФАГСТРОЖӘНЕ ГАСТРОЭНТЕРОАНАСТОМОЗ КЕЗІНДЕ ТІГІС САЛУ ӘДІСІ

Т. Т. Аманов¹

¹«Батыс Қазақстан облыстық онкологиялық диспансері» ШЖҚ МКК, Орал Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: өңеш қатерлі ісігі 4-ші орында, ал асқазан қатерлі ісігі – Батыс Қазақстан облысында (БҚО) онкологиялық аурулар бойынша 3-ші орында. 2019-2021 жылдары жыл сайын орта есеппен 80-120 науқас емделіп, оның 40-50-і жедел ем қабылдады.

Зерттеудің мақсаты: анастомозды тігудің ұсынылған жетілдірілген әдісінің тиімділігін бағалау және операциядан кейінгі асқынуларды анастомоздың сәтсіздігі түрінде азайту және интраоперациялық кезеңнің уақытын азайту арқылы хирургиялық араласудың нәтижелерін жақсарту.

Әдістері: 2019-2021 жылдары БҚО облыстық онкологиялық диспансері жағдайында (Орал қ., Қазақстан) өңеш пен асқазанға 150 операция жасалды: Льюис операциясы – 76, Гарлок операциясы – 29, кеңейтілген гастрэктомиа – 45.

М.И.Давыдов әдісіне сәйкес тігістердің стандартты әдісі 4 кезеңнен тұрады және 16 тігісті қолдануды қамтиды. Ұсынылған нұсқада алдыңғы еріннің анастомозының тігістерінің екінші қаатарын құрмай, 3 кезеңнен тұратын жетілдірілген әдіс қолданылады.

Тиімділік және нәтижелерді бағалау мынадай критерийлер бойынша жүргізілді: А) стандартты әдістемемен салыстырғанда анастомоздың дәріменсіздік жағдайларының саны; б) интраоперациялық кезеңнің ұзақтығы.

Нәтижелер: эзофагостро – және эзофагоэнтероанастомозды қолданудың жетілдірілген әдісін қолдану операциядан кейінгі асқынулардың санын азайтуға мүмкіндік берді. Мәселен, 2019-2021 жылдар кезеңінде операциядан кейінгі асқынулардың саны 8,1%-дан 3,9%-ға дейін төмендеді.

Қорытынды: өңеш және асқазан аурулары бар пациенттерде операция жасау кезінде эзофагостро және эзофагоэнтероанастомозды қолданудың тиімділігі мен орындылығы дәлелденді.

Түйінді сөздер: әдісті жетілдіру, өңеш қатерлі ісігі, асқазан қатерлі ісігі.

ABSTRACT

SUTURING TECHNIQUE FOR ESOPHAGOGASTRIC AND GASTROENTEROANASTOMOSIS DURING OPERATIONS ON THE ESOPHAGUS AND STOMACH

T. T. Amanov¹

¹RSE on the REM «West Kazakhstan Regional Oncological Dispensary,» Uralsk, Republic of Kazakhstan

Relevance: Esophageal cancer is in 4th place, and gastric cancer is in 3rd place in terms of cancer incidence in the West Kazakhstan region (WKR). In 2019-2021, an average of 80-120 patients had identified annually, of which 40-50 patients underwent surgical treatment.

The study aimed to evaluate the effectiveness of the proposed improved method of suturing the anastomosis and enhancing the results of surgery by reducing postoperative complications in the form of anastomosis failure and reducing the time of the intra-operative period.

Methods: In 2019-2021, 150 operations on the esophagus and stomach were performed in the Regional Oncological Dispensary of the West Kazakhstan Region (Uralsk, Kazakhstan) in the amount of Lewis operation – 76, Garlock operation – 29, extended gastrectomy – 45.

According to the method of M.I. Davydov, the standard technique of suturing includes four stages and involves the imposition of 16 stitches. In the proposed version, an improved technique consisting of 3 steps is used without forming the second row of anterior lip anastomosis sutures.

The results were evaluated according to the following criteria: a) the number of cases of anastomosis failure compared to the standard procedure; b) the duration of the intraoperative period.

Results: Using an improved technique for applying esophagogastric and esophago-intestinal anastomosis has reduced the number of postoperative complications. So, from 2019-2021, postoperative complications decreased from 8.1% to 3.9%.

Conclusion: The effectiveness and practicality of the proposed technique of applying esophagogastric and esophago-intestinal anastomosis during operations in patients with diseases of the esophagus and stomach have been proven.

Keywords: Improvement of the technique, esophageal cancer, stomach cancer.

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

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Вклад автора: вклад в концепцию – Аманов Т.Т.; научный дизайн – Аманов Т.Т.; исполнение заявленного научного исследования – Аманов Т.Т.; интерпретация заявленного научного исследования – Аманов Т.Т.; создание научной статьи – Аманов Т.Т.

Сведения об авторе:

Аманов Тайман Тулеугалиевич (корреспондирующий автор) – к.м.н., врач-онколог, заведующий отделением онкохирургии РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский Областной Онкологический диспансер», Уральск, 090005, ул. Алматинская, 58, Республика Казахстан, тел. +77057969610, e-mail: taiman67@mail.ru, IID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6860-5784>.

АНАЛИЗ КОМПЛЕКСНОГО ПОДХОДА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ КАРОТИДНОЙ ХЕМОДЕКТОМЫ В УСЛОВИЯХ НАЦИОНАЛЬНОГО НАУЧНОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА (г. НУР-СУЛТАН, КАЗАХСТАН)

А.К. ТУЛЕМИСОВ¹

¹ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр», Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Каротидные хемодектомы (КХ) среди всех онкологических заболеваний головы и шеи встречаются в 0,01% случаев. Злокачественная форма КХ наблюдается в 5-15% случаев. Плотное прикрепление к сонным артериям и экспансивный рост опухоли создают высокий риск повреждения магистральных артерий и черепно-мозговых нервов во время операции, которое может привести к развитию жизнеугрожающего кровотечения. На современном этапе для минимизации кровопотери при радикальном иссечении КХ (ИКХ) применяется метод предоперационной эмболизации артерий, питающих КХ (ПЭКХ).

Цель исследования – оценка результатов предоперационной подготовки пациентов с КХ посредством эмболизации артерий, питающих новообразование; обоснование необходимости проведения мультицентрового исследования заболеваемости КХ для определения текущего статуса заболевания в РК.

Методы: Сбор анамнеза, проведение инструментальных диагностических исследований (УЗИ, КТА). Использована классификация КХ по Shamblin (1971), модифицированная Luna-Ortiz с соавт. (2006). Для подготовки перед ИКХ применялась ПЭКХ. Тактика ИКХ подбиралась в зависимости от типа КХ по классификации по Shamblin.

Результаты: Из 9 пациентов с КХ, у 7 пациентов основная жалоба – на опухолевидное образование шеи, у остальных – боль и дисфагия. У 4 пациентов КХ располагалась слева, у 5 – справа. У 1 пациента КХ Shamblin min I, у 5 – Shamblin min II, у 3 – Shamblin min III. В 8 случаях проводилась ПЭКХ, 1 пациент был оперирован без ПЭКХ. В 8 случаях проводилась ИКХ, 1 пациент на второй этап лечения не явился. В 2 случаях была проведена артериальная реконструкция. Средний размер опухоли – 27,4 см³. ИКХ было без значительного кровотечения, что связано с присутствием эмболического агента. В среднем кровопотеря составила 750 мл, реинфузия – 243,3 мл.

Заключение: Статус заболеваемости КХ в Казахстане пока не изучен, необходимо инициировать многоцентровое исследование. Ранняя диагностика на основе УЗИ и КТА позволяет обеспечить пациента своевременным и эффективным хирургическим лечением. ПЭКХ обеспечивает благоприятные условия для выполнения резекции опухоли без гемодинамически значимой кровопотери.

Ключевые слова: каротидная хемодектома, опухоль каротидного тельца, парагангиома, эмболизация, каротидный бассейн, артерии.

Введение: Опухоль каротидного тельца, также известная как каротидная хемодектома (КХ), – это наиболее распространенная парагангиома головы и шеи (ПГШ) [1, 2]. КХ происходит из парагангионарных клеток каротидного тельца [1, 3] и составляет 0,01-0,6% от всех новообразований головы и шеи [2, 4]. Несмотря на то, что КХ чаще является доброкачественной опухолью, в 5% случаев встречаются злокачественные формы КХ [2]. Для определения тактики лечения ПГШ необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику КХ от остальных видов ПГШ, именуемых единым термином «не-каротидные хемодектомы» (не-КХ) [5, 6]. Характерной особенностью КХ является ее гиперваскулярное строение из множества артерий, питающих опухоль. Радикальное иссечение КХ (ИКХ) рекомендовано всем пациентам [5, 6] в связи с риском компрессии жизненно важных анатомических элементов шеи, таких как магистральные сосуды, черепно-мозговые нервы (ЧМН), трахея и пищевод. Однако, риск повреждения главных кровеносных сосудов и ЧМН во время оперативного вмешательства остается высоким, что может привести к молниеносному развитию клинически значимого кровотечения [1]. На сегод-

няшний день применяется метод предоперационной эмболизации артерий, питающих КХ (ПЭКХ), с целью минимизации кровопотери во время радикального удаления опухоли. Однако по сей день имеются противоречивые мнения об эффективности данного метода [7, 8]. Кроме того, низкая распространенность данного новообразования и скудность эпидемиологических исследований не позволяют определить актуальный статус заболеваемости КХ в РК. В статье представлена серия клинических случаев комплексного подхода к хирургическому лечению пациентов с КХ в Национальном Научном Онкологическом Центре (ННОЦ), г. Нур-Султан, Казахстан.

Цель исследования – оценка результатов предоперационной подготовки пациентов с КХ посредством эмболизации артерий, питающих новообразование; обоснование необходимости проведения мультицентрового исследования заболеваемости КХ для определения текущего статуса заболевания в РК.

Материалы и методы: В исследование были включены данные 9 пациентов с КХ, получавших лечение в ННОЦ с 2014 г. по 2021 г. От пациентов было получено письменное информированное согласие

на публикацию клинических данных. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и с одобрения Локального Этического Комитета ННОЦ.

Диагноз

Установка диагноза проводилась в два основных этапа. Первый этап – сбор анамнеза, при котором устанавливаются основные жалобы пациента, а также физикальный осмотр пациента, включающий пальпацию и аускультацию образования шеи. На втором этапе проводилась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) и компьютерная томографическая ангиография (КТА) новообразования. УЗДГ позволяет определить локализацию образования в зоне бифуркации сонных артерий и его сосудистое стро-

ение в режиме цветового дуплексного картирования. На КТА КХ окрашивается контрастным агентом, что позволяет четко определить ее размеры и пространственное отношение к магистральным сосудам [2].

Классификация опухоли

В данном исследовании мы применяли классификацию, предложенную Shamblin (1971 г.) и модифицированную Luna-Ortiz и др. (2006 г.), согласно которой КХ делится на 3 типа [4]. Классификация Shamblin основана на радиологических данных [3]. Разделение на типы зависит от степени вовлеченности магистральных сосудов в опухолевую массу и наличие трансмурального роста новообразования в артериальную стенку (рисунок 1).

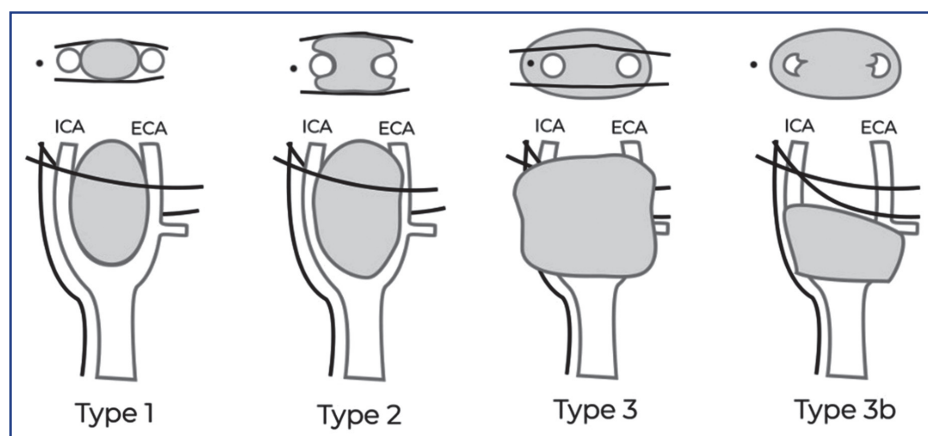


Рисунок 1 – Классификация каротидных хемангиом по Shamblin (1971) в модификации Luna-Ortiz (2006) [4]

Лечение

В рамках комплексного подхода к оперативному лечению пациентов с КХ мы применяли 2 этапа лечения. Первым этапом проводили ПЭКХ с целью запуска инволюции опухоли и редукции интраоперационного кровотечения во втором этапе.

В качестве второго этапа хирургического лечения проводили ИКХ. Далее представлено подробное описание обоих этапов.

1) Предоперационная эмболизация

Катетер вводится в интродьюсер, установленный в общую бедренную артерию. После прохождения через аорту катетер селективно устанавливается в просвет общей сонной артерии. С помощью контрастного вещества, вводимого в каротидный артериальный бассейн, проводится оценка КХ и питающих ее артерий. После системного введения антикоагулянтного препарата защитное устройство устанавливается дистальнее во внутреннюю сонную артерию (ВСА) с целью профилактики острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Далее выполняется эмболизация КХ с помощью микросфер с использованием микрокатетера, помещенного суперселективно в артерию, питающую КХ. Эффективность процедуры оценивается по степени редукции кровотока в КХ на контрольных снимках.

2) Иссечение опухоли каротидного тельца

Оперативное вмешательство проводится под общей анестезией. Пациента помещают в положение лежа с вытянутой шеей и головой, повернутой в противоположную сторону от предполагаемого разреза. Разрез проводится вдоль медиального края грудино-ключично-сосцевидной мышцы от угла нижней че-

люсти до яремной вырезки. По ходу выделения КХ обнажаются магистральные артерии (общая, наружная и внутренняя сонные артерии), над которыми обеспечивается контроль. Бережная сепарация ЧМН от опухоли возможна с помощью отделения их через псевдокапсулу, окружающую новообразование. При необходимости допускается рассечение заднего брюшка двубрюшной мышцы для экспозиции дистальных отделов опухоли. При выделении и скелетировании наружной и внутренней сонных артерий острым путем необходимо учитывать проксимальное положение ряда нервных стволов: подъязычного, верхнего гортанного нервов, нижней ветви лицевого нерва, гортанной ветви блуждающего нерва и языкоглоточного нерва.

После завершения экспозиции артерий дальнейшая хирургическая тактика зависит от типа КХ по классификации W. Shamblin [3].

Тип I: опухоль возможно удалить без повреждения стенки сосуда и капсулы опухоли.

Тип II: опухоль плотнее прикреплена к адвентиции сосуда и частично окружает его, что затрудняет ее иссечение. Однако удаление КХ возможно без повреждения стенки артерии.

Тип III: артерия муфтообразно окружена тканью опухоли, в связи с этим может потребоваться резекция фрагмента артерии вместе с опухолью с дальнейшей реконструкцией сосуда.

Чтобы не повредить артерию, опухоль иссекается по "белой линии" Гордона-Тейлора [7]. Типично, КХ кровоснабжается из ветвей наружной сонной артерии, которые в ходе иссечения опухоли будут прошиты, лигированы и пересечены.

Ранее сообщалось, что КХ чаще встречается у женщин [3], в нашей группе соотношение полов было примерно одинаковым (5 мужчин и 4 женщины).

Согласно литературному обзору, КХ встречается в любом возрасте [4]. В этом исследовании женщины были немного моложе по сравнению с мужчинами.

Как правило, КХ является односторонней опухолью в 90% случаев, двустороннее поражение чаще встречается при наличии КХ у членов семьи [5]. У всех наблюдаемых пациентов было одностороннее поражение КХ и не было случаев КХ у членов семьи.

Как и в большинстве опубликованных исследований, все случаи КХ, представленные в этом исследовании, были доброкачественными.

КХ – медленно растущая опухоль, и обычно основной жалобой пациентов является опухоль шеи [5, 8]. КХ обычно растет, не вызывая специфических симптомов, поэтому у пациентов в основном встречались опухоли больших размеров типа II и III (Shamblin). Дисфагия, кашель и другие клинические признаки могут возникнуть из-за сдавления блуждающего и симпатических нервов [2]. Однако не удалось определить точный период заболевания из-за отсутствия соответствующей информации в истории болезни. При физикальном осмотре отмечалось опухолевидное образование шеи подвижное в горизонтальной плоскости, но фиксированное при попытке смещения по вертикали (симптом Фонтейна) [9]. Далее было проведено УЗДГ образования и КТА, благодаря чему было установлено сосудистое строение опухолей.

При подозрении на КХ проведение пункционной и интраоперационной биопсии опухолевой массы может привести к профузному кровотечению. Одному из пациентов в анамнезе была проведена попытка хирургической резекции образования. Интраоперационно было обнаружено, что опухоль охватывает ВСА, после чего было принято решение приостановить хирургическое лечение и провести биопсию. Впоследствии, на второй день после операции, произошло ОНМК по ишемическому типу. После курса реабилитации пациенту была проведена частичная резекция опухоли в нашем центре.

В настоящее время хирургическая тактика остается эффективным методом лечения пациентов с КХ в отличие от не-КХ [5, 6]. Хирургическое лечение не-КХ часто ассоциируется с таким осложнением, как паралич ЧМН. Для указанной группы ПГШ рекомендуется консервативное лечение в виде лучевой терапии и активное наблюдение. Поэтому во избежание осложнений и для обеспечения приемлемого контроля опухолевого роста необходимо эффективное проведение дифференциальной диагностики между КХ и не-КХ [5, 6].

Особенностью КХ является наличие богатой сосудистой сети, что делает хирургическое иссечение затрудненным в связи с высоким риском интраоперационного кровотечения. В нашем центре проводится двухэтапное хирургическое лечение и перед ИКХ проводится ПЭКХ. Некоторые авторы указывают на незначительное влияние ПЭКХ на объем интраоперационной кровопотери и время операции [2]. Мы обнаружили, что ПЭКХ снижает риск кровотечения и время операции. Хирургическое лечение при опухолях I типа (Shamblin) не сопряжено с высоким интраоперационным риском,

таким как повреждение ЧМН и магистральных сосудов с массивной кровопотерей. По той же причине болезнь протекает бессимптомно, и пациенты с КХ обращаются за помощью в основном с II и III типом (Shamblin), когда удаление опухоли становится технически сложным и опасным. ИКХ на ранних этапах роста опухоли предотвращает возможные осложнения. ОНМК считается наиболее опасным осложнением, тем не менее, среди наших клинических случаев мы наблюдали ОНМК только до ПЭКХ. В одном случае имело место развитие осиплости голоса из-за повреждения возвратного гортанного нерва, так как последний был заключен в ткань опухоли, поэтому удаление шейной массы без повреждения нерва не представлялось возможным.

Заключение: Статус заболеваемости КХ в Казахстане до сих пор не изучен и необходимо инициировать многоцентровое исследование. Ранняя диагностика КХ с подтверждением на УЗДГ и КТА позволяет снизить интраоперационный риск от радикального удаления новообразования. В нашем исследовании ПЭКХ обеспечила соответствующие условия для проведения ИКХ без гемодинамически значимой кровопотери.

Список использованных источников

1. Тулемисов А. К. Тактика хирургического лечения пациентов с каротидными хемодектомами // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2019. – № 5. – С. 46 [Tulemisov A. K. *Taktika hirurgicheskogo lechenija pacientov s karotidnymi hemodektomami* // *Onkologija i radiologija Kazahstana*. – 2019. – № 5. – С. 46 (in Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42631946_97382180.pdf
2. Darouassi Y., Alaoui M., Touati M.M., Maghraoui O.A., En-Nouali A., Bouaity B., Ammar H. Carotid body tumors: a case series and review of the literature // *Annals Vasc. Surg.* – 2017. – Vol. 43. – P. 265-271. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.03.167>
3. Shamblin W.R., ReMine W.H., Sheps S.G., Harrison Jr.E.G. Carotid body tumor (chemodectoma): clinicopathologic analysis of ninety cases // *Am. J. Surg.* – 1971. – Vol. 122(6). – P. 732-739. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(71\)90436-3](https://doi.org/10.1016/0002-9610(71)90436-3)
4. Luna-Ortiz K., Rascon-Ortiz M., Villavicencio-Valencia V., Herrera-Gomez A. Does Shamblin's classification predict postoperative morbidity in carotid body tumors? A proposal to modify Shamblin's classification // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2006. – Vol. 263(2). – P. 171-175. Erratum: 14.09.2006. <https://doi.org/10.1007/s00405-005-0968-4>
5. Abu-Ghanem S., Yehuda M., Carmel N. N., Abergel A., Fliss D. M. Impact of preoperative embolization on the outcomes of carotid body tumor surgery: a meta-analysis and review of the literature // *Head Neck.* – 2016. – Vol. 38(S1). – P. E2386-E2394. <https://doi.org/10.1002/hed.24381>
6. Ikeda A., Shiga K., Katagiri K., Saito D., Miyaguchi J., Oikawa S.I., Tsuchida K., Asakage T., Ozawa H., Nibu K.I., Ohtsuki N., Fujimoto Y., Kaneko K.I. Multi-institutional survey of carotid body tumors in Japan // *Oncol. Let.* – 2018. – Vol. 15(4). – P. 5318-5324. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.7925>
7. Spinelli F., Massara M., La Spada M., Stilo F., Barillà D., & De Caridi G. A simple technique to achieve bloodless excision of carotid body tumors // *Journal of Vascular Surgery.* – 2014. – Т. 59. – №. 5. – С. 1462-1464. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.10.075>
8. Sajid M.S., Hamilton G., Baker D.M. A multicenter review of carotid body tumour management // *ESVS.* – 2007. – Т. 34(2). – P. 127-130. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2007.01.015>
9. Kaygusuz I., Karlidag T., Keles E., Yalcin S., Yüksel K. Carotid body tumor: clinical features // *J. Craniofac. Surg.* – 2015. – Vol. 26(7). – P. e586-e589. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002003>

ТҰЖЫРЫМ

ҰЛТТЫҚ ОНКОЛОГИЯЛЫҚ ҒЫЛЫМИ ОРТАЛЫҚТА КАРОТИДТІ ХЕМОДЕКТОМАНЫ ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУДІҢ КЕШЕНДІ ТӘСІЛІН ТАЛДАУ (НҰР-СҰЛТАН, ҚАЗАҚСТАН)

А.Қ. Тілемісов¹¹«Ұлттық Ғылыми Онкологиялық Орталық» ЖШС, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Каротидті хемодектомалар (КХ) барлық бас және мойын ісіктерінің арасында 0,01% жағдайда кездеседі. КХ қатерлі түрі 5-15% жағдайда байқалады. Каротид артерияларына тығыз бекітілуіне және ісіктің кең өсуіне байланысты операция кезінде негізгі қан тамырлары мен ми жүйкелері зақымдану қаупі жоғары, бұл өмірге қауіпті қан кетудің тез дамуына келтіруі мүмкін. Қазіргі кезеңде КХ радикалды алып тастау кезінде қан жоғалтуды азайту үшін КХ тамақтандыратын артерияларды операция алдындағы эмболизациялау (КХОАЭ) әдісі қолданылады.

Мақсаты: КХОАЭ арқылы КХ бар пациенттердің операция алдындағы дайындығының нәтижелерін бағалау; Қазақстан Республикасында осы аурудың ағымдағы мәртебесін анықтау үшін КХ-мен сырқаттанушылыққа мультицентрлік зерттеу жүргізу қажеттілігін негіздеу.

Әдістері: Барлық пациенттерде анамнез жиналды, аспаптық диагностикалық зерттеулер (ультрадыбыстық зерттеу (УДЗ), компьютерлік томографиялық ангиография (КТА)) жүргізілді. Luna-Ortiz et al. (2006) модификацияланған Shamblin (1971) бойынша КХ классификациясы қолданылды. (2006). КХ-ны радикалды жою алдында дайындық үшін ПЭКХ қолданылды. КХ радикалды алып тастау тактикасы Shamblin классификациясы бойынша КХ түріне байланысты таңдалды.

Нәтижелері: 9 пациенттің 7 пациентінде негізгі шағым мойынның ісігіне, қалғандары ауырсыну мен дисфагияға қатысты. 4 пациентте КХ сол жақта, 5 пациентте – оң жақта орналасқан. 1 пациентте КХ I түрі Shamblin, 5 пациентте II түрі Shamblin, 3 пациентте III түрі Shamblin болды. 8 жағдайда КХОАЭ жүргізілді, 1 пациентке КХОАЭ-сіз радикалды операция жасалды. 8 жағдайда КХ оперативті алып тастауы жүргізілді, 1 науқас емдеудің екінші кезеңіне келмеді. 2 жағдайда артериялық қайта құру жүргізілді. Ісіктің орташа мөлшері – 27,4 см³. КХ радикалды алып тастау кезінде айтарлықтай қан кетпеді, бұл эмболиялық агенттің болуымен байланысты. Орташа қан жоғалту – 750 мл, реинфузия – 243,3 мл құрады.

Қорытынды: Қазақстанда КХ ауруының жағдайы әлі зерттелген жоқ, көп орталықты зерттеуді бастау қажет. УДЗ және КТА негізінде ерте диагностикалау пациентті уақтылы және тиімді хирургиялық емдеумен қамтамасыз етуге мүмкіндік береді. КХОАЭ ісік резекциясын орындау үшін қолайлы жағдайларды қамтамасыз етті.

Түйінді сөздер: каротидті дененің ісігі, хемодектома, тамырлы неоплазма, каротидті бассейн, каротидті артериялардың реконструкциясы, эндоваскулярлық эмболизация.

ABSTRACT

AN ANALYSIS OF AN INTEGRATED APPROACH TO CAROTID BODY TUMOR SURGICAL TREATMENT AT THE NATIONAL RESEARCH ONCOLOGY CENTER (NUR-SULTAN, KAZAKHSTAN)

A.K. Tulemissov¹¹National Research Oncology Center LLP, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Carotid body tumors (CBT) account for 0.01% of all head and neck tumors. 5-15% of CBTs are malignant. The expansive growth of this tumor and its tight attachment to the carotid arteries pose a risk of damage to the main blood vessels and cranial nerves during surgery that can lead to life-threatening bleeding. Today, preoperative embolization of CBT feeding vessels (PECBT) is used to minimize blood loss during CBT radical excision.

The study aimed to evaluate the results of preoperative preparation of patients with CBT by PECBT; justification of a CBT incidence multicenter study to determine CBT's current status in Kazakhstan.

Methods: An anamnesis was collected from all patients, and instrumental diagnostic studies (ultrasound, CTA) were performed. We used the Shamblin (1971) classification of CBT modified by Luna-Ortiz et al. (2006). PECBT was performed to prepare patients for open surgery. CBT excision tactics were selected depending on the classification of the CBT according to Shamblin.

Results: Out of 9 patients with CBT, seven patients complained mainly of a neck tumor; the others mentioned pain and dysphagia. Four patients had a left-side CBT, and the others had a right-side. One tumor was Shamblin type I, five were Shamblin type II, and three were Shamblin type III. Eight patients underwent PECBT, and one was operated on without PECBT. In 8 cases, CBT was surgically incised; one patient did not show up for the second stage of treatment. Arterial reconstruction was required in two cases. An average size tumor was 27.4 cm³. The CBT excision was controlled without significant bleeding thanks to the presence of an embolic agent. Blood loss averaged 750 ml; reinfusion – 243.3 ml.

Conclusion: The CBT incidence in Kazakhstan has not been studied yet, so a multicenter study is required. Early ultrasound and CT diagnostics support providing patients with up-to-date, efficient surgical treatment. PECBT provides favorable conditions for the tumor resection without hemodynamically significant blood loss.

Keywords: carotid body tumor, chemodectoma, vascular neoplasm, carotid basin, carotid reconstruction, endovascular embolization.

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

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Вклад автора: вклад в концепцию – Тулемисов А.К.; научный дизайн – Тулемисов А.К.; исполнение заявленного научного исследования – Тулемисов А.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Тулемисов А.К.; создание научной статьи – Тулемисов А.К.

Сведения об авторе:

Тулемисов Абай Канатович (*корреспондирующий автор*) – резидент 4 года, Центр Сосудистой хирургии ТОО «Национальный Научный Онкологический Центр», Нур-Сұлтан, ул. Керей, Жанибек хандар 3, 020000, Республика Казахстан, тел. +77775457000, e-mail: abaytulemissov@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-0033>.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТА МУЖСКОГО ПОЛА

Д.Р. КАЙДАРОВА^{1,2}, М.С. ДМИТРЕНКО¹, Н.А. ЧИЧУА¹,
К.К. СМАГУЛОВА^{1,2}, Р.З. АБДРАХМАНОВ^{1,2}, С.Н. КАЛДАРБЕКОВ², П.Б. ҚАЛМЕН²

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

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) у мужчин является одним из наиболее редких заболеваний. По статистике, 1 из 100 случаев РМЖ встречается у мужчин. Считается, что в 30-70% случаев РМЖ у мужчин развивается на фоне гинекомастии, в частности ее узловой формы. Биология заболевания у мужчин отличается, но подходы к диагностике и лечению, как правило, используются такие же, как и у женщин с РМЖ.

Цель исследования – продемонстрировать результаты диагностики и лечения на каждом этапе ведения пациента мужского пола с РМЖ.

Методы: В статье представлен клинический случай пациента мужского пола с диагнозом «Рак правой молочной железы St III (T4NxM0), отечно-инфильтративная форма с внутрипротоковым компонентом, верхне-наружная локализация. Иммуногистохимический люминальный подтип В без экспрессии Her2neu». Также рассмотрены данные литературных источников и клинических протоколов на тему диагностики и лечения РМЖ у мужчин.

Результаты: Пациент получил лечение в объеме 4 курсов предоперационной химиотерапии по схеме «АС» Доксорубицин 60 мг/м² (СД 120 мг) + Циклофосфамид 600 мг/м². (СД 1200 мг). Планируется промежуточный инструментальный и лабораторный контроль, оценка ответа проведенного лечения по критериям RECIST.

Заключение: Представленный редко встречающийся случай РМЖ у мужчины демонстрирует, что диагностика и лечение на начальном этапе остаются аналогичны рекомендациям для женщин. В качестве предоперационной и адъювантной химиотерапии применимы идентичные режимы. Поскольку большинство мужских РМЖ экспрессируют эстрогеновый рецептор (ER), использование эндокринной терапии, такой как тамоксифен, является рутинным для лечения мужского РМЖ в адъювантном режиме.

В данной статье описаны проведенные пациенту лабораторная, инструментальная диагностика и предоперационное химиотерапевтическое лечение. Во следующей публикации будут представлены результаты проведенного химиотерапевтического и хирургического лечения, а так же выданные пациенту рекомендации.

Ключевые слова: Клинический случай, рак молочной железы (РМЖ) у мужчин, люминальный подтип «В» без экспрессии Her2neu, синдром Клайнфельтера (гинекомастия).

Введение: Злокачественное новообразование молочной железы у мужчин является одним из наиболее редких заболеваний; его частота составляет 1 на 100 выявленных случаев рака молочной железы (РМЖ) среди обоих полов [1]. С учётом редкой встречаемости РМЖ у мужчин эта патология с каждым годом вызывает все больший интерес у клиницистов. Считается, что в 30-70% случаев рак молочной железы у мужчин развивается на фоне гинекомастии, в частности ее узловой формы [2]. Существуют важные биологические различия между мужским и женским раком молочной железы. Так, мужской РМЖ исключительно положителен на рецепторы гормонов эстрогена и прогестерона (+) и связан с повышенной распространенностью мутаций зародышевой линии BRCA2 [3]. Одним из факторов, влияющих на развитие РМЖ у мужчин, являются эндокринные нарушения. Так, синдром Клайнфельтера – редкое генетическое заболевание, связанное с дисгенезией яичек, нарушением баланса андрогенов и эстрогенов и повышением уровня гонадотропинов, повышает риск развития мужского РМЖ до 50 раз по сравнению с мужчинами без таковых нарушений [4, 5]. Другие факторы, влияющие на развитие РМЖ у

мужчин, включают: снижение уровня тестостерона в организме, наследственная предрасположенность, патологии почек и печени, гормональная терапия при заболеваниях предстательной железы, гормон-продуцирующие новообразования яичек, надпочечников, гипофиза, радиация, психоэмоциональные травмы [6].

При этом у мужчин с РМЖ применимы те же подходы к диагностике и лечению, что и у женщин.

Цель исследования – продемонстрировать результаты диагностики и лечения на каждом этапе ведения пациента мужского пола с РМЖ.

Материалы и методы: В статье представлен клинический случай пациента мужского пола с диагнозом «Рак правой молочной железы St III (T4NxM0), отечно-инфильтративная форма с внутрипротоковым компонентом, верхне-наружная локализация. Иммуногистохимический люминальный подтип В без экспрессии Her2neu». Также рассмотрены данные литературных источников и клинических протоколов на тему диагностики и лечения РМЖ у мужчин.

Информация о пациенте: мужчина 1958 года рождения (64 года), этническая принадлежность – казах, сфера деятельности – водитель автотранспорта.

Анамнез заболевания: Больной отмечает увеличение молочных желез в течение 4 лет (с 2018 года), в связи с чем обратился в поликлинику по месту жительства. После осмотра маммологом был выставлен синдром Клайнфельтера (гинекомастия), от лечения пациент отказался. Известно, что в апреле 2021 года мужчина перенес психоэмоциональную травму. На фоне психологического напряжения пациент заметил появление новообразования в правой молочной железе. За медицинской помощью он не обратился. В динамике образование увеличивалось в размере, появилась краснота, втянутость соска. Прием гормональных препаратов пациент отрицает, гормон-продуцирующие новообразования яичек, надпочечников, гипофиза не отмечаются. Развитие заболевания пациент связывает с перенесенной психологической травмой.

В апреле 2022 года пациент поступил в Центр химиотерапии Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (КазНИИОиР, Алматы, Казахстан), на догоспитальном этапе па-

циенту была проведена адекватная диагностика и был выставлен клинический диагноз: «Рак правой молочной железы St III (T4NxM0), отечно-инфильтративная форма с внутриспротоковым компонентом, верхне-наружная локализация. Иммуногистохимический люминальный подтип В без экспрессии Her2neu».

Клинические данные:

Локально: При осмотре молочные железы асимметричные, в правой молочной железе в верхне-наружном квадранте по передней аксиллярной линии грудной клетки определяется образование диаметром около 10,0 см, безболезненное, кожа синюшная. Образование округлой формы, плотное, спаянное с окружающими тканями. Имеется тяжесть к соску от периферии, сосок втянут, деформирован, его границы нечеткие. В подмышечной области справа пальпируется плотный лимфоузел размером около 2,0 см. Левая молочная железа: кожа не изменена, подкожно-жировой слой не изменен. Отмечается гинекомастия слева.



Рисунок 1 – Рак молочной железы у мужчины: «Рак правой молочной железы St III (T4NxM0), отечно-инфильтративная форма с внутриспротоковым компонентом, верхне-наружная локализация. Иммуногистохимический люминальный подтип В без экспрессии Her2neu»
(А – вид спереди, Б – вид сбоку)

Диагностика:

Пациенту на догоспитальном этапе было проведено комплексное диагностическое обследование, включающее инструментальные и лабораторные методы.

УЗИ молочных желез, март 2022 г.: отмечается наличие образования правой молочной железы, локализуемое в верхне-наружном квадранте, с четкими неровными контурами размером 9.0 см с инфильтрирующим ростом.

Цифровая маммография обеих молочных желез в 2-х проекциях: отмечаются данные за С-г правой молочной железы. BIRADS 6/2. В правой молочной железе центрально на границе квадрантов и в верхне-наружном квадранте имеется образование высокой интенсивности, размерами 6.8x6.1 см с нечеткими, неровными контурами. Был выставлен диагноз: гинекомастия слева. Рентгенологическая плотность по критериям АСР-категория. Наблюдалось преобладание фиброглангулярной ткани (рисунки 2 и 3).

Учитывая данные за наличие новообразования правой молочной железы, пациенту была проведена трепанобиопсия правой молочной железы и правого подмышечного лимфоузла. Гистологически диагностирована «инфильтрирующая карцинома молочной железы G III».

Иммуногистохимическое исследование: рецепторы эстрогенов – 8 баллов, рецепторы прогестерона – 8 баллов, отрицательный Her2 статус опухоли, степень пролиферации Ki67 – 38%. Иммуногистохимический люминальный подтип В без экспрессии Her2neu. Клеточный состав трепанобиопсии подмышечного лимфоузла скудный. Имеются лимфоциты, бесструктурные массы. Клеток опухоли в препаратах не было выявлено.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга, апрель 2022 г.: выявлена лакунарная киста в области базальных ядер слева.

КТ грудной клетки и брюшной полости, апрель 2022 г.: данных за отдаленные метастазы не было вы-

явлено. Отмечается лимфаденопатия подмышечных л/у справа.

MPT малого таза, апрель 2022 г.: отмечается картина гиперплазии предстательной железы.

Исследование на гормоны, апрель 2022 г.: пролактин – 26,99 нг/мл (при норме от 4.60 – до 21.40 нг/мл),

эстрадиол – 24,2 нг/мл (при норме 7.63-42.6 нг/мл), тестостерон – 1,01 нг/мл (при норме от 2.80-8.00 нг/мл), ЛГ – 8,87 мМЕ/мл (при норме от 1.70- до 8.60 мМЕ/мл), ФСГ – 37,9 мМЕ/мл (от 1.5-12.4 мМЕ/мл), глобулин, связывающий половые гормоны – 39,67 мМЕ/мл (при норме от 20.60-76.70 мМЕ/мл).

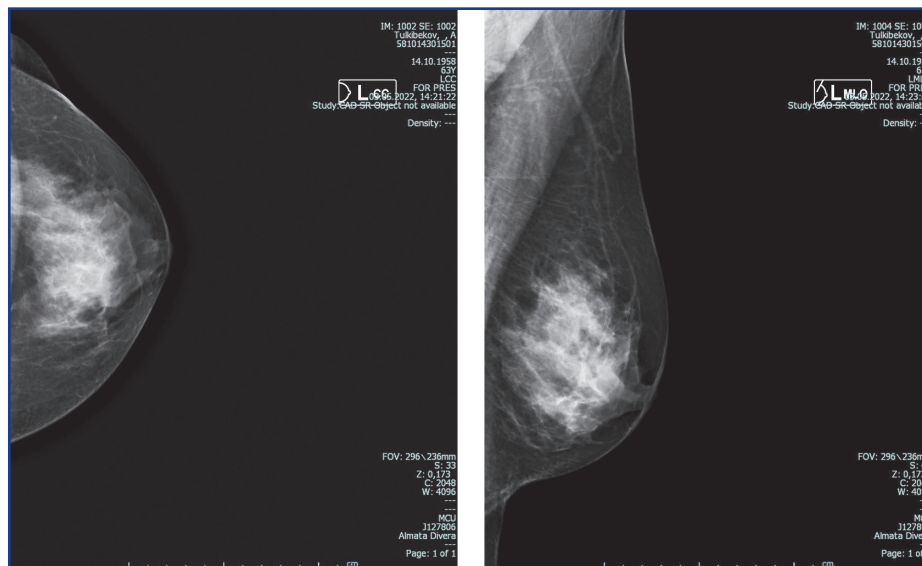


Рисунок 2 – Цифровая маммография в 2-х проекциях, левая молочная железа



Рисунок 3 – Цифровая маммография в 2-х проекциях, правая молочная железа

Лечение: Тактика лечения была обсуждена на химиотерапевтическом совете Центра химиотерапии КазНИИОиР. Учитывая данные клинических и инструментальных обследований, гистологического заключения, ИГХ-исследования, пациенту был выставлен клинический диагноз: «Рак правой молочной железы St III (T4NxM0), отечно-инфильтративная форма с внутрипротоковым компонентом, верхне-наружная локализация. Иммуногистохимический люминальный подтип В без экспрессии Her2neu». На основании этих данных было рекомендовано первым этапом начать проведение предоперационных курсов химиотерапии по схеме АС: Доксорубицин 60 мг/м² (СД 120 мг) + Циклофосфа-

мид 600 мг/м² (СД 1200 мг) 4 курса, с оценкой в динамике через 3 месяца.

Временная шкала клинического случая представлена на рисунке 4.

Результаты: Была проведена адекватная диагностика лабораторных и инструментальных обследований на начальном этапе. Пациенту было проведено предоперационное лечение химиотерапевтических курсов по схеме «АС» Доксорубицин 60 мг/м² (СД 120 мг) + Циклофосфамид 600 мг/м² (СД 1200 мг). Планируется промежуточный инструментальный и лабораторный контроль, анализ и оценка объективного ответа на проведенную терапию по RECIST.

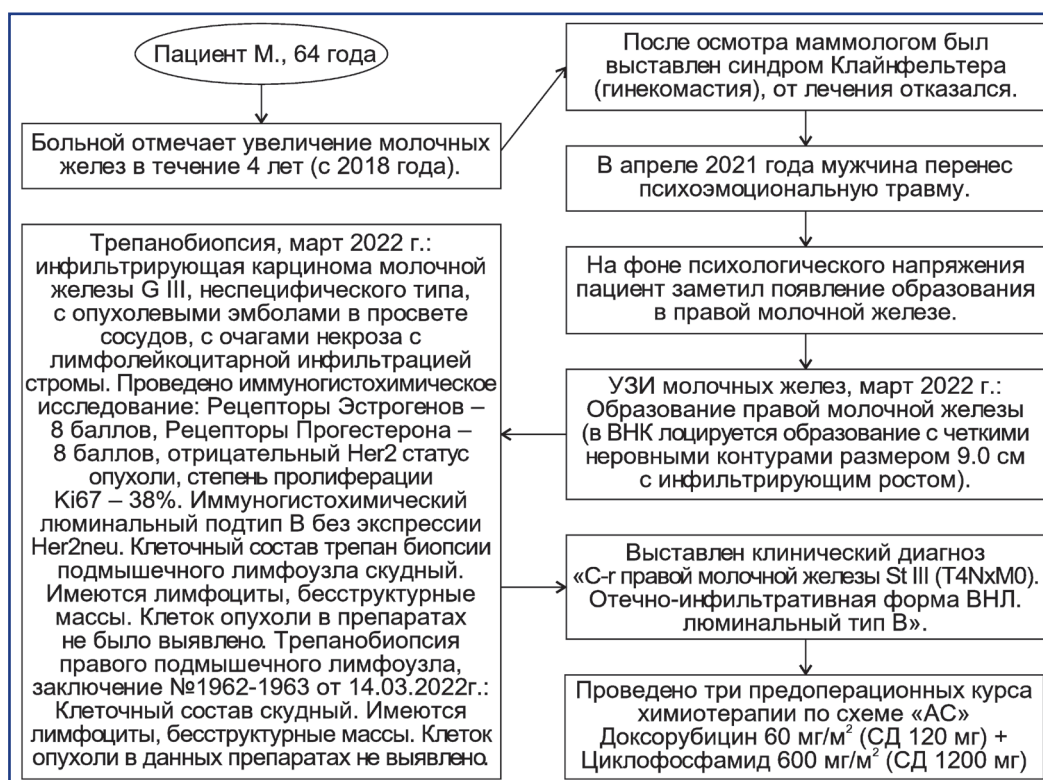


Рисунок 4 – Временная шкала клинического случая первичной диагностики и лечения РМЖ у мужчины

Обсуждение: Анализ данных литературных источников [1-6] и клинических рекомендаций по диагностике и лечению РМЖ у мужчин [7] показал, что мужской РМЖ встречается очень редко. Литература по РМЖ, исследования, клинические испытания и разработка новых вариантов лечения сосредоточены, в первую очередь, на женском РМЖ. Хотя знания о женском РМЖ могут помочь в диагностике и лечении мужского РМЖ, молекулярные и клинико-патологические особенности мужского и женского РМЖ различаются. Биологические факторы, такие как половые различия, гормональная регуляция и ответ на лечение (как переносимость, так и активность), должны учитываться при определении этого заболевания у мужчин и выборе вариантов лечения [8]. Первоначальная диагностика мужского РМЖ часто происходит на более поздней стадии, чем у женского РМЖ, и мужской РМЖ часто проявляет более выраженные признаки заболевания, такие как большой размер опухоли, поражение лимфатических узлов и отдаленные метастазы на момент постановки диагноза [3-5]. Лечение РМЖ у мужчин включает 4 основных метода лечения: хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию и эндокринную терапию [7, 8]. Как правило, мужчин с РМЖ лечат модифицированной радикальной мастэктомией, диссекцией подмышечных лимфатических узлов или биопсией сигнальных лимфатических узлов [9]. Данные об использовании химиотерапии при РМЖ у мужчин ограничены. Клиницисты, решившие использовать химиотерапию, обычно оценивают у пациентов мужского пола с РМЖ те же клинико-патологические факторы риска (включая размер опухоли, поражение узлов, статус гормональных рецепторов, статус HER2 и лежащую в основе биологию

рака), что и у женщин с РМЖ. Хотя были предприняты значительные усилия для повышения осведомленности женщин по поводу РМЖ, скрининга, диагностики и вариантов лечения, исследования и информационно-просветительская работа в отношении мужского РМЖ проводились в ограниченном объеме. Лечение РМЖ у мужчин в основном основывалось на клинических практиках, разработанных для женщин [4, 10]. Основываясь на данных этих литературных источников и клинических протоколов лечения РМЖ у женщин, было принято решение о проведении первым этапом курсов химиотерапии в качестве предоперационной терапии.

В качестве гормонотерапии назначается тамоксифен длительно (в течение 5-10 лет). Хотя было показано, что тамоксифен эффективен при мужском РМЖ, у него есть недостатки: частота рецидивов и побочные эффекты, которые включают приливы, изменение зрения, когнитивные изменения и снижение полового влечения [10]. Такие проблемы с качеством жизни могут отпугнуть пациентов мужского пола от продолжения лечения, поскольку от 20 до 25% мужчин с РМЖ прекращают прием тамоксифена из-за побочных эффектов [11].

Адювантная гормонотерапия ингибиторами ароматазы не рекомендуется, так как ассоциируется с более низкими отдаленными результатами по сравнению с терапией тамоксифеном. Предположительно, это связано с недостаточной супрессией эстрадиола. При наличии противопоказаний к назначению тамоксифена рекомендуется лечение ингибиторами ароматазы с одновременным введением аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (или орхиэктомия) [12]. Монотерапия фулвестрантом также эффективна, как и у женщин. Лечение Her2-neu

положительного РМЖ остается таким же, как и у женщин [13].

Заключение: Представленный редко встречаемый клинический случай РМЖ у мужчин демонстрирует, что биология заболевания у мужчин отличается, но подходы к диагностике и лечению, как правило, используются такие же, как и у женщин с РМЖ. В качестве предоперационной и адъювантной химиотерапии применимы идентичные режимы. Поскольку большинство мужских РМЖ экспрессируют эстрогеновый рецептор (ER), использование эндокринной терапии, такой как тамоксифен, является рутинным для лечения мужского РМЖ в адъювантном режиме.

Описание данного клинического случая разделено на две части в связи с тем, что пациент находится в процессе лечения. В данной статье описана проведенная пациенту лабораторная и инструментальная диагностика и предоперационное химиотерапевтическое лечение. Во второй части публикации будут представлены результаты проведенного химиотерапевтического и хирургического лечения и выданные пациенту рекомендации.

Список использованных источников:

1. Тыщенко Е.В., Пак Д.Д., Рассказова Е.А. Рак молочной железы у мужчин // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2011. – №3(1). – С. 19-23 [Tyshenko E.V., Pak D.D., Rasskazova E.A., Rak molochnoy zhelezy u muzhchin, // Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena. – 2011. – №3(1). – С. 19-23 (in Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/onkologiya-zhurnal-im-p-agertsena/2014/1/downloads/ru/322305-218X2015014>;
2. Быкова А.В., Воротников И.К., Вишневецкая Я.В., Денчик Д.А., Любченко Л.Н. Проблема рака молочной железы у мужчин // Сиб. Онкол. Ж. – 2011. – С. 64-68 [Bykova A.V., Vorotnikov I.K., Vishnevskaya Ya.V., Denchik D.A., Lyubchenko L.N. Problema raka molochnoy zhelezy u muzhchin // Sib. Onkol. Zh. – 2011. – С. 64-68 (in Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_16555909_53979318.pdf;
3. Gucaalp A., Traina T.A., Eisner J.R., Parker J.S., Selitsky S.R., Park B.H., Elias A.D., Baskin-Bey E.S., Cardoso F. Male breast cancer: a disease distinct from female breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 2019. – Vol. 173(1). – P. 37-48. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4921-9>;
4. Fentiman I.S., Fourquet A., Hortobagyi G.N. Male breast cancer // Lancet. – 2006. – Vol. 367(9510). – P. 595-604. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68226-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68226-3);
5. Ottini L., Palli D., Rizzo S., Federico M., Bazan V., Russo A. Male breast cancer // Crit. Rev. Oncol. Hematol. – 2010. – Vol. 73(2). – P. 141-155. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.04.003>;

6. Яшина Ю.Н., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Современные представления об эпидемиологии, этиологии и патогенезе гинекомастии // Онкология. Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – №3. – С. 8-15 [Yashina Yu.N., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Sovremennyye predstavleniya ob epidemiologii, etiologii i patogeneze ginekomastii // Oncologia. Andrologia i genitalnaya hirurgiya. – 2014. – №3. – С. 8-15 (in Russ.)]. <https://agx.abvpress.ru/jour/article/view/102/96>;

7. Тюляндин С.А., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2021. – Т. 11, №3s2-1. – С. 119-157 [Tyulyandin S.A., Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parakonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Stenina M.B., Frolova M.A. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu raka molochnoy zhelezy // Zlokachestvennyye opuholi. – 2021. – Vol. 11, no.3s2. – С. 119-157 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-09>;

8. Darkeh M.H.S.E., Azavedo E. Male breast cancer clinical features, risk factors, and current diagnostic and therapeutic approaches // Int. J. Clin. Med. – 2014. – Vol. 5. – P. 1068-1086. https://www.scirp.org/pdf/IJCM_2014091211331937.pdf;

9. Scott-Conner C.E., Jochimsen P.R., Menck H.R., Winchester D.J. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients // Surgery. – 1999. – Vol. 126(4). – P. 775-780; discussion 780-781. [https://doi.org/10.1016/S0039-6060\(99\)70135-2](https://doi.org/10.1016/S0039-6060(99)70135-2).

10. Severson T.M., Zwart W. A review of estrogen receptor/androgen receptor genomics in male breast cancer // Endocr. Relat. Cancer. – 2017. – Vol. 24(3). – P. R27-R34. <https://doi.org/10.1530/ERC-16-0225>;

11. Reinisch M., Seiler S., Hauzenberger T., Schmatloch S., Strittmatter H.J., Zahm D.M., Thode C., Hackisch C., Strik D., Moebus V., Reimer T., Sinn B., Stickeler E., Marme F., Janni W., Kamischke F., Rudlowski C., Nekljudova B., G. von Minckwitz, S. Loibl. Male-GBG54: A prospective, randomised, multi-centre, phase II study evaluating endocrine treatment with either tamoxifen +/- gonadotropin releasing hormone analogue (GnRH) or an aromatase inhibitor + GnRH in male breast cancer patients // Ann. Oncol. – 2018. – Vol. 29, Suppl. 8. – P. viii706. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.007>;

12. Cardoso F., Costa A., Senkus E., Aapro M., Andre F., Barrios C.H., Berg J., Bjattacharya G., Bingazoli L., Cardoso M.J., Carey L., Corneliussen-James D., Curigliano G., Dieras V., El Saghir N., Eniu A., Fallowfield L., Fenech D., Francis P., Gelmon K., Gennari F., Harbeck N., Hudis C., Kaufman B., Krop I., Mayer M., Meijer H., Mertz S., Ohno S., Paganì O., E. Papadopoulos, Peccatori F., Penault-Llorca F., Piccart M.J., Pierga J.Y., Rugo H., Shockney L., Sledge G., Swain S., Thomssen C., Tutt A., Vorobiof D., Xu B., Norton L., Winer E. Correction to: 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3) // Ann. Oncol. – 2017. – Vol. 28(12). – P. 3111. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx036>;

13. Gradishar W.J., Anderson B.O., Abraham J., Aft R., Agnese D., Allison K.H., Blair S.L., Burstein H.J., Dang C., Elias A.D., Giordano S.H., Goetz M.P., Goldstein L.J., Isakoff S.J., Krishnamurthy J., Lyons J., Marcom P.K., Matro J., Mayer I.A., Moran M.S., Mortimer J., O'Regan R.M., Patel S.A., Pierce L.J., Rugo H.S., Sitapati A., Smith K.L., Smith M.L., Soliman H., Stringer-Reasor E.M., Telli M.L., Ward J.H., Young J.S., Burns J.L., Kumar R. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2020. – Vol. 18(4). – P. 452-478. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0016>.

ТҰЖЫРЫМ

ЕРКЕК ПАЦИЕНТТЕ СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫН ЕМДЕУДІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙЫ

Д.Р. Қайдарова^{1,2}, М.С. Дмитренко¹, Н.А. Чичуа¹,
К.К. Смағұлова^{1,2}, Р.З. Әбдірахманов^{1,2}, С.Н. Қалдарбеков², П.Б. Қалмен²

¹Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институты) АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті) ҚеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Ерлердегі сүт безінің қатерлі ісігі сирек кездесетін аурулардың бірі болып табылады және екі жыныста да сүт безі қатерлі ісігінің (РМЖ) анықталған 100 жағдайына 1-ді құрайды. 30-70% жағдайда ерлердегі сүт безі қатерлі ісігі гинекомастия аясында, атап айтқанда оның түйіндік түрінде дамиды деп есептейді. Ерлердегі аурудың биологиясы әртүрлі, бірақ диагноз қою және емдеу тәсілдері, әдетте, әйелдерден емдеу тәсілдерінен алынады.

Зерттеудің мақсаты - ер адамдағы СБҚІ-нің жүргізудің әрбір кезеңінде диагностика және емдеу нәтижелерін көрсету.

Әдістері: Мақалада "оң жақ сүт безінің қатерлі ісігі ST III (T4NxM0) , өзекшілік ісікті-инфилтративті түрі, жоғарғы-сыртқы локализация диагнозы бар ер науқастың клиникалық жағдайы ұсынылған. Иммуногистохимиялық Her2-neu теріс , люминальді В тип". Сондай-ақ, әдеби дереккөздер мен ерлердегі РМЖ диагностикасы мен емі тақырыбындағы клиникалық хаттамалардың деректері қарастырылады.

Нәтижелері: Пациент 60 мг/м² (СД 120 мг) + Циклофосфамид 600 мг/м² "АС" сызбасы бойынша операция алдындағы химиотерапияның 4 курсы көлемінде ем алды. (СД 1200 мг). Аралық аспаптық және зертханалық бақылау, жүргізілген емнің әсерін RECIST критерийлері бойынша бағалау жоспарлануда.

Қорытынды: ер адамда сирек кездесетін РМЖ жағдайы бастапқы кезеңде диагноз қою және емдеу әйелдерге арналған ұсыныстарға ұқсас болып қалатынын көрсетеді. Операция алдындағы және адъювантты химиотерапия ретінде бірдей режимдер

қолданылады. Ерлердің СБКІ-нің көпшілігі ER-ді экспрессияланғандықтан, тамоксифен сияқты эндокриндік терапияны қолдану ерлерді емдеудегі адьювантты емдеу тәсілі болып табылады.

Бұл мақалада науқасқа жүргізілген зертханалық және аспаптық диагностика және операция алдындағы химиотерапиялық емдеу сипатталған. Жарияланымның екінші бөлімінде химиотерапиялық және хирургиялық емдеудің нәтижелері және пациентке берілген ұсыныстар ұсынылады.

Түйінді сөздер: клиникалық жағдай, ерлердегі сүт безі обыры (PMЖ), Her2neu теріс люминальді "B" түрі, Клайнфельтер синдромы (гинекомастия).

ABSTRACT
**MALE BREAST CANCER TREATMENT:
CLINICAL CASE**

**D.R. Kaidarova^{1,2}, M.S. Dmitrenko¹, N.A. Chichua¹,
K.K. Smagulova^{1,2}, R.Z. Abdrakhmanov^{1,2}, S.N. Kaldarbekov², P.B. Kalmen²**

¹JSC «Kazakh Institute of Oncology and Radiology,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;
²NAO «Asfendiyarov Kazakh National Medical University,» Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Male breast cancer (BC) is one of the rarest diseases and accounts for 1/100 of detected BC cases in both sexes. About 30-70% of breast cancer cases in men develop against the background of gynecomastia, particularly its nodular form. The biology of the disease differs in men, but the approaches to diagnostics and treatment are usually extrapolated from those used in women.

This study aimed to demonstrate the results of each stage of a male patient with BC diagnostics and treatment.

Methods: The article presents a clinical case of a male patient diagnosed with «Cancer in the right breast St III (T4NxM0), Edematous-infiltrative form with an intraductal component, upper outer localization. Immunohistochemically luminal subtype B without Her2neu expression». The data from literary sources and clinical protocols on the male BC diagnosis and treatment were also reviewed.

Results: The patient received four courses of preoperative chemotherapy according to the "AC" scheme Doxorubicin 60 mg/m² (CD 120 mg) + Cyclophosphamide 600 mg/m² (CD 1200 mg). Intermediate instrumental and laboratory control and assessing the response to treatment according to the RECIST criteria are planned.

Conclusion: The presented rare clinical case of male BC demonstrates that diagnostics and treatment at the initial stage remain the same as recommended for women. Identical preoperative and adjuvant chemotherapy regimens are applicable. Since most male BC express estrogen receptors, endocrine therapy such as tamoxifen is the kind of routine for adjuvant male BC treatment. This article describes the performed laboratory and instrumental diagnostics and preoperative chemotherapy treatment of the patient. The second part of the publication will present the results of the performed chemotherapy and surgical treatment and recommendations issued to the patient.

Keywords: Clinical case, male breast cancer (BC), Luminal subtype B without Her2neu expression, Klinefelter syndrome (gynecomastia).

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Кайдарова Д.Р., Абдрахманова А.Ж., Дмитренко М.С., Чичуа Н.А.; научный дизайн – Дмитренко М.С., Кайдарова Д.Р.; исполнение заявленного научного исследования – Дмитренко М.С., Абдрахманов Р.З.; интерпретация заявленного научного исследования – Дмитренко М.С., Абдрахманов Р.З.; создание научной статьи – Дмитренко М.С.

Сведения об авторах:

Кайдарова Диляра Радиковна – д.м.н. профессор, академик НАН РК, Председатель Правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272921064, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>;

Дмитренко Мария Сергеевна (корреспондирующий автор) – врач-онколог-химиотерапевт, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, 050000, пр-т Абая 91, тел. +77011009649, e-mail: masha_0206@inbox.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0731-6019>;

Чичуа Нино Аполлоновна – д.м.н. профессор АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7778049292, e-mail: georgia0908@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7032-0331>;

Смагулова Калдыгуль Кабаковна – к.м.н. заведующая отделением Дневного стационара химиотерапии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017615973, e-mail: akaldygul@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1647-8581>;

Абдрахманов Рамиль Зуфарович – к.м.н. Руководитель Центра химиотерапии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77023211031, e-mail: ramil_78@inbox.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8870-8091>;

Калдарбеков Самат Нурланович – врач - резидент-онколог, НАО «КазНМУ», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77759043412, e-mail: samat_261294@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4950-9794>;

Қалмен Перизат Батырқызы – резидент кафедры онкологии НАО «КазНМУ», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77476202095, e-mail: peri_1695.kz@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6691-9974>.

МЕДУЛЛОБЛАСТОМА У ПАЦИЕНТА 16 ЛЕТ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**С.А. КОПОЧКИНА², А.А. ГОНЧАРОВА¹, З.Д. ДУШИМОВА¹, А.Н. БЫКОВСКАЯ¹,
К.А. ТОХМОЛДАЕВА¹, М.М. ЖАРАСПАЕВА¹**

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

²НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Опухоли головного мозга являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей, из них медуллобластомы составляют почти 20%. Согласно данным Информационной Системы ЭРОБ по Республике Казахстан (РК), в 2021 году диагноз «медуллобластома» был морфологически подтвержден у 27 человек, из них 18 (66,6%) – детского возраста.

Цель исследования – на примере клинического случая показать целесообразность проведения молекулярно-генетического исследования для уточнения диагноза при опухолях головного мозга.

Методы: В статье описан клинический случай пациента с медуллобластомой. Представлены данные исследований: компьютерной томографии головного мозга, магнито-резонансной томографии головного мозга, а также патоморфологический пересмотр с иммуногистохимическим исследованием послеоперационного материала.

Результаты: Пациент поступил в Центр детской онкологии АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (Алматы, Казахстан) с направительным клиническим диагнозом «Эпендимома червя мозжечка со сдавлением 4-го желудочка. Grade II. Состояние – после вентрикулоперитонеостомии слева (ноябрь 2021 г.), после микрохирургического удаления опухоли (декабрь 2021 г.). 2 клиническая группа». Учитывая нетипичную локализацию образования, был проведен патоморфологический пересмотр с иммуногистохимическим исследованием послеоперационного материала. Заключение: морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют десмопластической/нодулярной медуллобластоме, степени IV. Код ICD-O: 9471/3. На основании данных морфологии была пересмотрена тактика лечения.

Заключение: Медуллобластома является высококачественной опухолью с агрессивным характером течения. Выбор верной тактики лечения зависит от своевременно установленного точного диагноза, что делает диагностику ключевым звеном в алгоритме ведения пациента, в связи с чем необходимо проведение морфологического, иммуногистохимического исследования. Согласно 5-й версии классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года, для более точного определения морфологического строения опухоли и достижения лучшего ответа на проводимую терапию необходимо проведение молекулярно-генетического исследования, что обуславливает необходимость пересмотра клинических рекомендаций, принятых в РК.

Ключевые слова: медуллобластома, дети, эпидемиология, молекулярно-генетические группы, эпендимома, опухоли ЦНС, опухоли головного мозга.

Введение: Опухоли головного мозга являются наиболее распространенными солидными опухолями у детей, из них медуллобластомы составляют почти 20% [1]. Согласно информации базы данных «Наблюдения, эпидемиология и конечные результаты (Surveillance, Epidemiology, and End-Results)» за 1973-2007 гг., заболеваемость медуллобластомой в мире составляла шесть случаев на миллион детей в год. Пик заболеваемости регистрировался у детей в возрасте от 4 до 9 лет (44%). Подростки (от 10 до 16 лет) составили 23%, младенцы (от 0 до 3 лет) – 12% [2, 3]. Более свежие статистические данные по этому вопросу, к сожалению, авторам найти не удалось.

По данным Информационной Системы ЭРОБ, в 2021 году в Республике Казахстан (РК) зарегистрировано 27 человек с морфологически подтвержденным диагнозом «медуллобластома», из них 18 (66,6%) пациентов – дети, что показывает значительное преобладание медуллобластомы в детской возрастной группе.

В существующей классификации медуллобластома включает в себя следующие клинически значимые гистологические варианты: десмопластическая/узловая, экстенсивно-нодулярная, крупноклеточная и анапластическая и четыре молекулярно-ге-

нетические группы медуллобластом: WNT-активная, SHH-активная и численно обозначенные не-WNT/не-SHH медуллобластомы [4].

В 5-й версии классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ (ЦНС-5) 2021 года были внесены изменения в существующую классификацию медуллобластом, в которой отражены новые знания о клинической и биологической гетерогенности. В результате исследований по крупномасштабному метилированию и профилированию транскриптома были выделены новые подгруппы: 4 подгруппы SHH и 8 подгрупп не-WNT/не-SHH медуллобластомы [5-9]. Как и для четырех основных молекулярных групп медуллобластом, для некоторых из этих подгрупп характерны клинико-патологические и генетические особенности, имеющие диагностическое и прогностическое значение. Данные недавних клинических исследований указывают на разные исходы в зависимости от молекулярной структуры опухоли, что может служить основой для использования специфических режимов химиотерапии для достижения лучшего ответа у пациентов в подгруппе с неблагоприятным прогнозом [10, 11].

Диагноз медуллобластомы редко встречается у детей, в том числе в возрастной группе от 10 до 16

лет в РК, в связи с чем эта локализация мало изучена и представляет интерес для детских онкологов. Для улучшения качества оказания медицинской помощи и учитывая существующий новый подход к диагностике медуллобластом, на примере нашего клинического случая мы хотели обратить внимание на необходимость пересмотра существующих клинических рекомендаций в РК с внесением дополнительно молекулярно-генетических исследований,

Цель исследования – на примере клинического случая показать целесообразность проведения молекулярно-генетического исследования для уточнения диагноза при опухолях головного мозга.

Материалы и методы: В статье описан клинический случай из истории болезни пациента 16 лет с диагнозом медуллобластома. Из диагностических методов исследования применялись: компьютерная томография, магнито-резонансная томография, морфологический пересмотр гистопатологического материала.

Информация о пациенте:

Пациент, А., 2006 г.р., госпитализирован в АО «Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии» (КазНИИОиР) с диагнозом: «Эпендимома червя мозжечка со сдавлением 4-го желудочка. Grade II. Состояние – после вентрикулоперитонеостомии слева (ноябрь 2021 г.), после микрохирургического удаления опухоли червя мозжечка (декабрь 2021 г.), 2 клиническая группа».

Клинические данные: Общее состояние ребенка – ближе к удовлетворительному, тяжелое по заболеванию ЦНС. Сознание ясное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. В зеве спокойно. В легких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот не вздут, безболезненный, послеоперационный рубец в области живота (дистальный конец ВПС) без особенностей. Физиологические отправления в норме.

St. nevrosus: по шкале комы Глазго – 15 баллов. На осмотр реагирует, в контакт вступает. На вопросы отвечает правильно. Ориентируется во времени и пространстве. Голова правильной формы. Зрачки равные, фотореакция есть. Лицо симметричное. Носогубный треугольник слева глажен. Тонус мышц верхних конечностей снижен. Сухожильные рефлексы оживлены, симметричные. Менингеальные знаки отрицательные. Мозжечковая атаксия. Координационные пробы выполняет. В позе Ромберга стоит неуверенно.

Локальный статус: послеоперационный рубец без особенностей, помпа прокачивает, по ходу шунта гиперемии и отеков нет.

Диагностика:

Дооперационная диагностика включала КТ и МРТ головного мозга.

Компьютерная томография головного мозга, ноябрь 2021 г.: В проекции червя мозжечка наблюдается образование размерами 53*37*36 мм частично кистозного, частично мягкотканного характера с выраженной компрессией 4-го желудочка.

Магнито-резонансная томография головного мозга, ноябрь 2021 г.: МР-картина кистозно-солидного образования дна 4-го желудочка, со смещением миндалин в большое затылочное отверстие. Оклюзионная гидроцефалия.

Дооперационные снимки МРТ и КТ отсутствуют по причине их утери пациентами.

Лечение:

На основании первичного диагноза пациенту было проведено оперативное лечение в условиях ДГКБ №2. Первый этап – вентрикулоперитонеостомия (ноябрь 2021 г.). Второй этап – иссечение поврежденной ткани головного мозга с применением интраоперационного нейромониторинга (декабрь 2021 г.).

При первичном направительном диагнозе «Эпендимома червя мозжечка со сдавлением 4-го желудочка. Grade II. Состояние после вентрикулоперитонеостомии слева (ноябрь 2021 г.), после микрохирургического удаления опухоли червя мозжечка (декабрь 2021 г.), 2 клиническая группа». По протоколу лечения опухолей ЦНС у детей планировалось провести курс интенсивно-модулированной лучевой терапии локально на область образования задней черепной ямки головного мозга, РД=1,8 Гр, до СД=54,0 Гр, 5 фракций в неделю. Но так как после пересмотра послеоперационных материалов был выставлен диагноз «Медуллобластома червя мозжечка со сдавлением 4-го желудочка, Grade IV, состояние – после вентрикулоперитонеостомии слева (ноябрь 2021 г.), после микрохирургического удаления опухоли червя мозжечка (декабрь 2021 г.), 2 клиническая группа», поменялась тактика лечения. Согласно протоколу лечения опухолей ЦНС у детей, пациенту был проведен курс конформной лучевой терапии на краниоспинальную область до S2-3 РД=1,8 Гр, СД=23,4 Гр и курс интенсивно-модулированной лучевой терапии локально на область образования задней черепной ямки головного мозга, РД=1,8 Гр, до СД=54,0 Гр, 5 фракций в неделю. Лечение проводили на высоко-энергетическом линейном ускорителе «True beam», под контролем системы визуализации IGRT, после проведения предлучевой топометрической подготовки с использованием индивидуального фиксирующего устройства – маски «CIVCO», КТ-топометрия на 64-срежном аппарате КТ SOMATOTOM Siemens, подбора индивидуального режима радиотерапии, оконтуривания объема облучения и критических окружающих органов и тканей, индивидуального дозиметрического планирования на дозиметрической системе планирования ECLIPSE. Химиотерапию проводили по протоколу HIT 2000-AB4: Винкристин 1,5 мг/м², 1 раз в неделю.

Результаты:

На рисунке 1 представлена картина МРТ головного мозга (декабрь 2021 г.) на 2-е сутки после оперативного вмешательства.

Морфологический материал был направлен на пересмотр в связи с нетипичной для данного диагноза локализацией образования (червь мозжечка). На основании данных морфологии был установлен диагноз «десмопластическая/нодулярная медуллобластома grade IV. Код ICD-O: 9471/3» и пересмотрена тактика лечения. После прохождения курса химиолучевой терапии пациент был выписан в удовлетворительном состоянии. На протяжении всего лечебного процесса активных жалоб предъявлено не было. В дальнейшем планируется продолжение лечения.

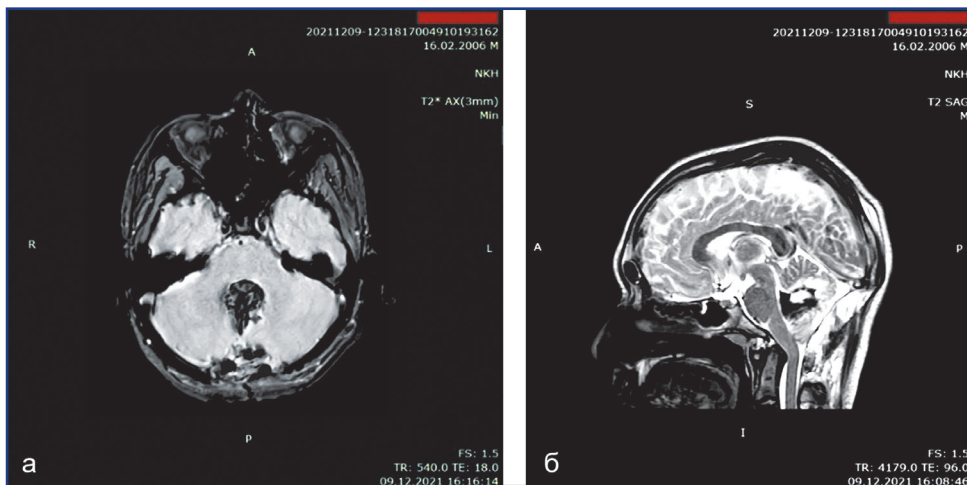


Рисунок 1 – МРТ головного мозга на 2-е сутки после оперативного вмешательства (декабрь 2021): а) аксиальная проекция; б) сагиттальная проекция

Отдаленные результаты будут оценены после проведения последующих циклов химиотерапии.

Временная шкала: Временная шкала описываемого клинического случая представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая

| Сроки | Событие |
|--|---|
| Октябрь 2021 г. | Дебют заболевания: периодические головные боли, тошнота, рвота. |
| Ноябрь 2021 г. | КТ головного мозга: В проекции червя мозжечка наблюдается образование размерами 53*37*36 мм частично кистозного, частично мягкотканного характера с выраженной компрессией 4-го желудочка. |
| Ноябрь 2021 г. | МРТ головного мозга: МР-картина кистозно-солидного образования дна 4-го желудочка, со смещением миндалин в большое затылочное отверстие. Оклюзионная гидроцефалия. |
| Ноябрь 2021 г. | Оперативное лечение в условиях ДГКБ №2. Первый этап – вентрикулоперитонеостомия. |
| Декабрь 2021 г. | Оперативное лечение в условиях ДГКБ №2. Второй этап – иссечение поврежденной ткани головного мозга с применением интраоперационного нейромониторинга. |
| Декабрь 2021 г. (+1 день после операции) | КТ головного мозга: при нативном КТ исследовании состояние после удаления образования задней черепной ямки. Кровоизлияние в полость 4-го желудочка, постоперационную полость. Вторичная корригированная окклюзионная гидроцефалия. Пневмоцефалия. |
| Декабрь 2021 г. (+2 дня после операции) | МРТ головного мозга с контрастированием: МР картина состояния после оперативного удаления объемного образования задней черепной ямки. Состояние после вентрикулоперитонеостомии. Постоперационные изменения задней черепной ямки и мягких тканей затылочной области. Признаки пневмоцефалии. Признаки гематомы в проекции четвертого желудочка (рисунок 1). |
| Декабрь 2021 г. | Патоморфологическое исследование послеоперационного материала: Морфологическая картина вероятней всего соответствует эпендимоме клеточно-остаточной форме, G II, WNO ICD-O code: 9391/3. |
| Январь 2022 г. | Патоморфологический и иммуногистохимический пересмотр послеоперационного материала в условиях КазНИИОиР: Морфологическая картина и иммунофенотип соответствуют десмопластической/нодулярной медуллобластоме, grade IV. ICD-O code 9471/3. |
| С января по март 2022 г. | Получил химиолучевую терапию по протоколу лечения опухолей ЦНС у детей в Центре детской онкологии АО КазНИИОиР. |

Обсуждение: Пациент поступил с направительным морфологическим диагнозом «эпендимоме». При пересмотре препаратов в условиях КазНИИОиР и проведении иммуногистохимического исследования диагноз был заменен на «медуллобластома». Уточнение диагноза явилось причиной для пересмотра тактики лечения.

Медуллобластома была впервые выявлена у пациента в возрасте 16 лет, причём данное заболевание редко встречается в РК в возрастной группе от 10 до 16 лет. За 1 квартал 2021 г. в КазНИИОиР было направлено три ребенка с подобным диагнозом, у которых также в результате пересмотра гистологических материалов диагноз был изменен на медуллобластома. В связи

этим существует необходимость проведения дополнительных исследований по данной теме и возможного пересмотра алгоритма диагностических мероприятий с целью улучшения эффективности выявления морфологически точного диагноза и выбора наиболее правильной тактики лечения для каждого пациента индивидуально.

Заключение: Медуллобластома является высокозлокачественной опухолью с агрессивным характером течения. Выбор верной тактики лечения зависит от своевременно установленного точного диагноза, что делает диагностику ключевым звеном в алгоритме ведения пациента. В связи с чем необходимо обязательное проведение морфологического, иммуноги-

стохимического исследования. А также, согласно 5-й версии классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года, для подтверждения более точного морфологического строения опухоли необходимо проведение молекулярно-генетического исследования для лучшего ответа проводимой терапии. Это обуславливает необходимость пересмотра клинических рекомендаций, принятых в РК.

Список использованных источников:

- Rossi A., Caracciolo V., Russo G., Reiss K., Giordano A. Medulloblastoma: from molecular pathology to therapy // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14 – P. 971-976. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-2072>.
- Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A., Remke M., Cho Y.J., Clifford S.C., Eberhart C.G., Parsons D.W., Rutkowski S., Gajjar A. Ellison D.W., Lichter P., Gilbertson R.J., Pomeroy S.L., Kool M., Pfister S.M. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol. 123. – P. 465-472. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0922-z>.
- Smoll N.R., Drummond K.J. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children // *J. Clin. Neurosci.* – 2012. – Vol. 19. – P. 1541-1544. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.04.009>.
- Louis D.N., Perry A., Reifenbeger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary // *Acta Neuropathol.* – 2016. – Vol. 131. – P. 803-820. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1545-1>.
- Schwalbe E.C., Lindsey J.C., Nakjang S., Crosier S., Smith A.J., Hicks D., Rafiee G., Hill R.M., Iliasoava A., Stone T., Pizer B., Michalski A., Joshi A., Wharton S.B., Jacques T.S., Bailey S., Williamson D., Clifford S.C. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study // *Lancet Oncol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 958-971. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30243-7).
- Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasek L., John Peacock, Shih D.J.H., Luu B., Garzia L., Torchia J., Nor C., Morrissy S.A., Agnihotri S., Thompson Y.Y., Kuzan-Fischer C.M., Farooq H., Isaev K., Daniels C., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Lee J.Y., Grajkowska W.A., Perek-Polnik M., Vasiljevic A., Faure-Contier C., Jouviet A., Giannini C., Nageswara Rao A.A., Wai Li K.K., Ng H.K., Eberhart C.G., Pollack I.F., Hamilton R.L., Gillespie G.Y., Olson J.M., Leary S., Weiss W.A., Lach B., Chambless L.B., Thompson R.C., Cooper M.K., Vibhakar R., Hauser P., van Veelen M.L.C., Kros J.M., French P.J., Ra Y.S., Kumabe T., López-Aguilar E., Zitterbart K., Sterba J., Finocchiaro G., Massimino M., Van Meir E.G., Osuka S., Shofuda T., Klekner A., Zollo M., Leonard J.R., Rubin J.B., Jabado N., Albrecht S., Mora J., Van Meter T.E., Jung S., Moore A.S., Hallahan A.R., Chan J.A., Tirapelli D.P.C., Carlotti C.G., Fouladi M., Pimentel J., Faria C.C., Saad A.G., Massimi L., Liaw L.M., Wheeler h., Nakamura H., Elbabaa S.K., Pezrepeña-Diazconti M., Ponce de León F.C., Robinson S., Zapotocky M., Lassaletta A., Huang A., Hawkins C.E., Tabori U., Bouffet E., Bartels U., Dirks P.B., Rutka J.T., Bader G.D., Reimand J., Goldenberg A., Ramaswamy V., Taylor M.D. Intertumoral heterogeneity within medulloblastoma subgroups // *Cancer Cell.* – 2017. – Vol. 31. – P. 737-754.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.05.005>.
- Sharma T., Schwalbe E.C., Williamson D., Sill M., Hovestadt V., Mynarek M., Rutkowski S., Robinson G.W., Gajjar A., Cavalli F., Ramaswamy V., Taylor M.D., Lindsey J.C., Hill R.M., Jager N., Korshunov A., Hicks D., Bailey S., Kool M., Chavez L., Northcott P.A., Pfister S.M., Clifford S.C. Second-generation molecular subgrouping of medulloblastoma: an international meta-analysis of Group 3 and Group 4 subtypes // *Acta Neuropathol.* – 2019. – Vol. 138. – P. 309-326. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02020-0>.
- Kumar R., Liu A.P.Y., Northcott P.A. Medulloblastoma genomics in the modern molecular era // *Brain Pathol.* – 2020. – Vol. 30. – P. 679-690. <https://doi.org/10.1111/bpa.12804>.
- Hovestadt V., Ayrault O., Swartling F.J., Robinson G.W., Pfister S.M., Northcott P.A. Medulloblastomas revisited: biological and clinical insights from thousands of patients // *Nat. Rev. Cancer.* – 2020. – Vol. 20. – P. 42-56. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0223-8>.
- Mynarek M., von Hoff K., Pietsch T., Ottensmeier H., Warmuth-Metz M., Bison B., Pfister S., Korshunov A., Sharma T., Jaeger N., Ryzhova M., Zheludkova O., Golanov A., Rushing E.J., Hasselblatt M., Koch A., Schüller U., von Deimling A., Sahm F., Sill M., Riemenschneider M.J., Dohmen H., Monoranu C.M., Sommer C., Staszewski O., Mawrin C., Schittenhelm J., Brück W., Filipski K., Hartmann C., Meinhardt M., Pietschmann K., Haberler C., Slavci, Gerber N.U., Grotzer M., Benesch M., Schlegel P.G., Deinlein F., von Bueren A.O., Friedrich C., Juhnke B.O., Obrecht D., Fleischhack G., Kwicien R., Faldum A., Kortmann R.D., Kool M., Rutkowski S. Nonmetastatic medulloblastoma of early childhood: results from the prospective clinical trial HIT-2000 and an extended validation cohort // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 2028-2040. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.03057>.
- Robinson G.W., Gajjar A. Genomics paves the way for better infant medulloblastoma therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 2010-2013. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00593>.

ТҰЖЫРЫМ

ОН АЛТЫ ЖАСАР НАУҚАСТАҒЫ МЕДУЛЛОБЛАСТОМА: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

С.А. Копочкина², А.А. Гончарова¹, З.Д. Душимова¹, А.Н. Быковская¹, К.А. Тохмолдаева¹, М.М. Жараспаева¹

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²«С.Ж. Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университеті» ҚеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Ми қатерлі ісіктері балалардағы ең көп таралған ісік түрі болып табылады, олардың 20%-ын дерлік медуллобластомалар құрайды. Қазақстан Республикасындағы (ҚР) EROB ақпараттық жүйесі (АЖ) деректері бойынша 2021 жылы медуллобластоманың морфологиялық расталған диагнозымен 27 адам тіркелді, оның 18-і балалар (66,6%).

Зерттеудің мақсаты: клиникалық жағдай мысалында бас ми ісіктерінің диагнозын нақтылау үшін молекулалық-генетикалық зерттеу жүргізудің маңыздылығын көрсету.

Әдіс: мақалада медуллобластомасы бар науқастың клиникалық жағдайы сипатталған. Келесідей зерттеулердің деректері пайдаланылды: мидың компьютерлік томографиясы, мидың магнитті-резонансты томографиясы, сонымен қатар операциядан кейінгі материалды иммуногистохимиялық зерттеумен патоморфологиялық талдау.

Нәтижесі: Науқас «Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ Балалар онкологиясы орталығына (Алматы, Қазақстан) «Мишық құртықасының эпидемиологиясы мен 4-ші қарынданың қысылуымен. Grade II. Вентрикуллоперитонеостомия (14.11.2021ж.) және ісікті микрохирургиялық алып тастаудан (07.12.2021ж.) кейінгі жағдай. 2-ші клиникалық топ» жолдамалық клиникалық диагнозымен жатқызылды. Түзілімнің атипикалық локализациясын ескере отырып, операциядан кейінгі материалды иммуногистохимиялық зерттеумен патоморфологиялық талдау жүргізілді. Зерттеу қорытындысы: морфологиялық суреті мен иммунофенотипі десмопластикалық/нодулярлы медуллобластомаға сәйкес, grade IV. ICD-O коды 9471/3. Морфологиялық талдау нәтижесіне байланысты емдеу тактикасы өзгерді.

Қорытынды: Медуллобластома - агрессивті ағымы бар өте қатерлі ісік. Дұрыс емдеу тактикасын таңдау уақтылы әрі нақты қойылған диагнозға байланысты. Сондықтан диагностика пациент жүргізу алгоритмінде ең маңызды орынға ие. Осыған байланысты морфологиялық және иммуногистохимиялық зерттеу міндетті түрде жүргізілуі қажет. Сонымен қатар, ДДУ 2021 жылғы ОЖЖ ісіктерінің жіктелуінің 5-нұсқасына сәйкес, ісіктің морфологиялық құрылымын дәлірек анықтау және жүргізілетін терапияға жақсы жауап болу үшін молекулалық-генетикалық зерттеу жүргізілуі қажет. Осылайша, Қазақстан Республикасындағы қолданыстағы клиникалық нұсқауларды қайта қарау қажеттілігі туындайды.

Түйінді сөздер: медуллобластома, балалар, эпидемиология, молекулалық-генетикалық топтар, эпидемиома, бас ми қатерлі ісіктері, ОЖЖ қатерлі ісіктері.

ABSTRACT
MEDULLOBLASTOMA IN A 16-YEAR-OLD PATIENT: A CLINICAL CASE

S.A. Kopochnikina², A.A. Goncharova¹, Z.D. Dushimova¹, A.N. Bykovskaya¹, K.A. Tokhmoldayeva¹, M.M. Zharaspayeva¹

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

²Non-Commercial JSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University,» Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Brain tumors are the most common solid tumors in children, with medulloblastomas accounting for almost 20%. The Electronic Registry of Oncological Patients of the Republic of Kazakhstan (RK) reports 27 morphologically verified cases of medulloblastoma in 2021, 18 of them in children (66.6%).

The aim was to show the feasibility of conducting a molecular genetic study to clarify the diagnosis of brain tumors using a clinical case as an example.

Methods: The article describes a clinical case of a patient with medulloblastoma. The examinations made included computed tomography of the brain, magnetic resonance imaging of the brain, as well as pathomorphological revision with an immunohistochemical examination of postoperative material.

Results: The patient was admitted to the Center of Pediatric Oncology of “Kazakh Institute of Oncology and Radiology” JSC (Almaty, Kazakhstan) with a referral morphological diagnosis of “Ependymoma of the cerebellar vermis with compression of the 4th ventricle. Grade II. Condition – after ventriculoperitoneostomy on the left side (14.11.2021), after microsurgical removal of the tumor (07.12.2021). 2nd clinical group.” Because of the atypical localization of the formation, a pathomorphological review with an immunohistochemical study of the postoperative material was carried out. Conclusion: the morphological picture and immunophenotype correspond to desmoplastic/nodular medulloblastoma, grade IV. ICD-O code 9471/3. The treatment tactics were revised based on morphological data.

Conclusion: Medulloblastoma is a highly malignant tumor with an aggressive course. Choosing the right treatment tactics depends on a timely, accurate diagnosis, which makes the diagnosis a key link in the patient management algorithm. This requires conducting a morphological, immunohistochemical examination. According to the 5th version of the 2021 WHO classification of CNS tumors, a molecular genetic study is required to accurately determine the morphological structure of the tumor and achieve a better response to therapy. This necessitates a revision of the relevant clinical guidelines adopted in the Republic of Kazakhstan.

Keywords: medulloblastoma, children, epidemiology, molecular genetic groups, ependymoma, CNS tumors, brain tumors.

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Жараспаева М.М., Тохмолдаева К.А.; научный дизайн – Душимова З.Д.; исполнение заявленного научного исследования – Копочкина С.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Гончарова А.А.; создание научной статьи – Быковская А.Н.

Сведения об авторах:

Копочкина Сабина Асхатқызы (корреспондирующий автор) – врач-резидент лучевой терапии 1-года АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, 050010, ул. Валиханова, 84, кв. 51, e-mail: sabina.kopochkina@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0344-6177>;

Гончарова Алёна Андреевна – врач-лучевой терапевт ЦДО/ЦРО АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: alyona_7777@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1610-7588>;

Душимова Зауре Дмитриевна – к.м.н., заместитель председателя правления по научно-стратегической работе АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: onco.int@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0791-4246>;

Быковская Анна Николаевна – врач-детский онкогематолог высшей категории, руководитель ЦДО АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: anna_det13@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2110-7109>;

Тохмолдаева Карлыгаш Алтынбековна – врач-детский онкогематолог высшей категории ЦДО АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: abzal_a2007@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3501-291X>;

Жараспаева Мелдір Маратқызы – врач-детский онкогематолог ЦДО АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, e-mail: moldyr.zharaspayeva@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9448-7152>.

МЕТОД ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ ГРУДИНЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ж.У. ПЫСАНОВА¹

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Саркомы встречаются относительно редко. Они составляют 1% всех злокачественных новообразований у взрослых, из них около 10-15% появляются в грудной стенке. В отличие от первичных, метастатических опухолей костей встречаются в 2-4 раза чаще, при этом грудина поражается в 9% случаев от всех метастатических поражений костей. Обзор литературы и анализ пациентов с опухолями грудной стенки показали, что хирургическое лечение может быть лучшим методом выбора при первичных и некоторых вторичных опухолях грудной стенки.

Хондросаркома является самой распространенной (12%) первичной саркомой костной ткани грудной клетки и берет начало из переднего отрезка ребер, реже – из грудины, лопатки или ключицы.

Цель статьи – представить результаты хирургического лечения саркомы грудины с одновременной реконструкцией обширного послеоперационного дефекта в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (Алматы, Казахстан).

Методы: В статье представлен обзор литературы по лечению опухолей грудной стенки и описан клинический случай пациента с хондросаркомой грудины. После субтотальной резекции грудины, отступив от краев опухоли на 2-3 см, пациенту проведена реконструктивно-пластическая операция. Для стабилизации грудной стенки, предотвращения парадоксального дыхания и замещения дефекта использовали синтетический материал.

Результат: После радикального удаления опухоли грудины с одномоментной реконструкцией дефекта синтетическим материалом отмечается отсутствие рецидива основного процесса. Учитывая распространенность опухоли, интраоперационно проведено ушивание подключичной вены, приведшее к тромбозу вены в послеоперационном периоде.

Заключение: Ключом к успешному лечению опухоли грудины является раннее распознавание и радикальное удаление опухоли с адекватными краями. Полное иссечение опухоли с широко отрицательными микроскопическими краями при первой операции имеет первостепенное значение, поскольку локальный рецидив предвещает системное метастазирование и возможный летальный исход.

Ключевые слова: опухоль грудины, реконструктивно-пластическая операция, саркома, хондросаркома.

Введение: Саркомы – редкие злокачественные опухоли мезенхимального происхождения [1]. Они составляют 1% от всех злокачественных новообразований у взрослых, из них около 10-15% появляются в грудной стенке [2]. В отличие от первичных, метастатические опухоли костей встречаются в 2-4 раза чаще, при этом грудина поражается в 9% случаев от всех метастатических поражений костей. Почти 1/3 опухолей грудины являются метастазами рака из разных органов [3]. Основной метод лечения включает радикальную хирургическую резекцию отступив от краев опухоли минимум на 3 см; по данным некоторых литературных источников требуется иссечение с запасом не менее 4 см. Адекватность выполненной операции является важным прогностическим фактором [4]. Далее следует реконструкция дефекта грудной стенки. Обзор литературы и анализ результатов лечения пациентов с опухолями грудной стенки показали, что хирургическое лечение может быть лучшим методом выбора при первичных опухолях и некоторых вторичных опухолях грудной стенки [5, 6].

Хондросаркома (12-27%) является самой распространенной первичной саркомой костной ткани грудной клетки и берет начало из переднего отрезка ребер, реже – из грудины, лопатки или ключицы [7]. Основным методом лечения хондросаркомы грудины и ребер является хирургический метод. Пятилетняя выживаемость в среднем составляет 45-60%, при высокодифференцированной хондросаркоме – 90%,

high grade – 29%. Рецидивы после оперативного лечения хондросаркомы с поражением грудины или ребер могут достигать 50%. Предикторами развития рецидива являются высокая степень злокачественности опухоли и недостаточная радикальность оперативного вмешательства. Основной причиной смерти больных с хондросаркомой являются метастазы в легкие. По данным клиники Мейо, метастатическое поражение легких развилось у 13,7% больных, причем риск метастазирования в легкие был в 5-6 раз выше у пациентов, которые уже перенесли локальный рецидив заболевания. Эффективность химиотерапии низкая, саркомы также нечувствительны к радиоизлучению [8, 9].

В данной статье представлен клинический случай пациента с хондросаркомой грудины. От пациента было получено информированное согласие на данное исследование.

Цель – представить результаты хирургического лечения хондросаркомы грудины с одновременной реконструкцией обширного послеоперационного дефекта в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (Алматы, Казахстан).

Методы: В статье представлен обзор литературы по лечению опухолей грудной стенки и описан клинический случай пациента с хондросаркомой грудины. После субтотальной резекции грудины, отступив от краев опухоли на 2-3см, пациенту проведена реконструктивно-пластическая операция. Для стабилизации

грудной стенки, предотвращения парадоксального дыхания и замещения дефекта использовали синтетический материал.

Информация о пациенте:

Пациент А., мужчина 26 лет. Со слов пациента, он болеет с декабря 2018 г., когда впервые появилось опухолевидное образование в области рукоятки грудины слева с постепенным ростом в динамике.

С января 2019 г. отмечается рост опухолевидного образования в динамике. Пациент обратился к травматологу по месту жительства, направлен в ООД г. Кызылорда.

Компьютерная томография (КТ) шейной области, март 2019 г.: картина остеолитического по-

ражения рукоятки грудины – в толще мягких тканей передней грудной стенки в проекции рукоятки грудины и грудинного конца ключицы слева имеется опухолевидное плотное неподвижное образование, исходящее из кости, размером 10,0x12,0 см (рисунок 1).

Пациент был госпитализирован в мае 2019 г. в Центр опухолей костей, мягких тканей и меланом АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (Алматы, Казахстан).

Клинические данные: Жалобы при поступлении – на наличие опухолевидного образования в области рукоятки грудины.

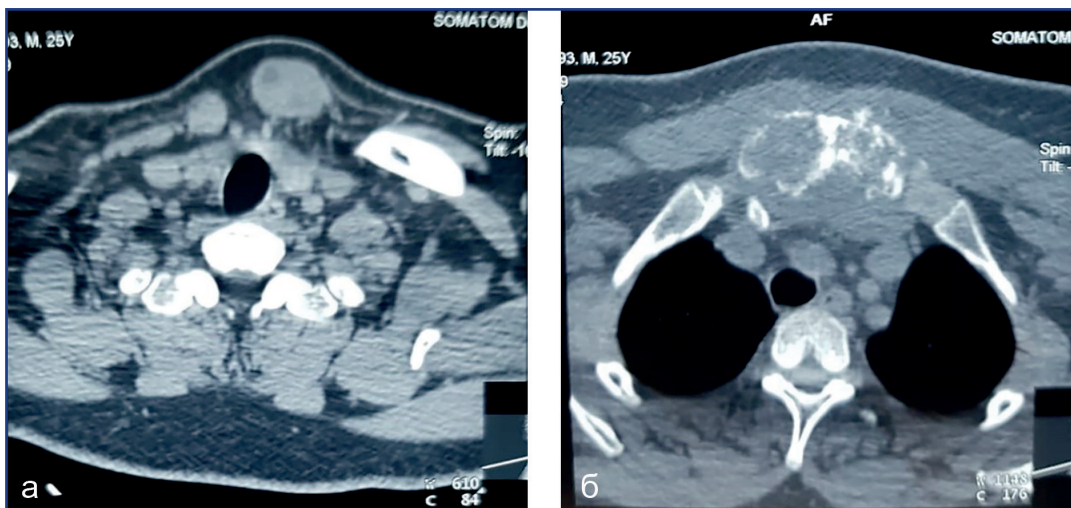


Рисунок 1 – Пациент А., 26 лет, КТ-картина опухоли рукоятки грудины с деструкцией и мягкотканым компонентом: а – мягкотканый компонент, б - рукоятка грудины с деструкцией

Диагностика:

Ультразвуковое исследование (УЗИ), май 2019 г.: в брюшинном пространстве, области шеи, надключичных областях с обеих сторон очаговых изменений не выявлено. Образование мягких тканей грудной стенки в проекции верхней трети грудины, с распространением в подключичные области с обеих сторон – VI.

Спирография, май 2019 г.: Жизненная емкость легких – в пределах условной нормы. Нарушение вентиляционной способности легких по обструктивному типу, легко выраженное.

КТ органов грудной клетки, май 2019 г.: При анализе костных структур определяется патологическая костная структурная перестройка рукоятки грудины в виде неравномерного вздутия, очагов литической деструкции, остеосклероза, с участками нарушения целостности коркового слоя. Протяженность процесса – 6,2 см. В зоне деструкции имеется мягкотканый компонент, 8,9x8,5x7,7 см, с неровными, достаточно четкими контурами, неомогенной структуры за счет зон пониженной плотности, с нерезко выраженной перифокальной инфильтрацией прилежащего мышечного слоя грудной стенки. Дистальный конец грудино-ключично-сосцевидной мышцы слева теряется в толще образования. Прилежащие отделы костальной плевры интакты. Образование интимно прилежит к дуге аорты, без явных признаков инвазии. Костные структуры по другим отделам не изменены. Очаговые, инфильтративные изменения паренхимы легких и плевры не обнаружены. Легочный рисунок про-

слеживается по всем полям, структурность его сохранена. Признаков перибронхиальной, периваскулярной инфильтрации не выявлено. Прозрачность легочных полей неравномерно снижена. Пройодимость трахеи, главных, долевых бронхов сохранена. Синусы свободны. Медиастинальные лимфоузлы всех групп не увеличены. Органы средостения расположены по центру, дифференцированы. Камеры сердца в размерах не увеличены. **Заключение:** КТ-картина деструктивного процесса рукоятки грудины, характерная для SA.

На основе клинических данных, анамнеза и локализации пациенту был выставлен диагноз «хондросаркома рукоятки грудины Still (T3N0M0)».

Междисциплинарная группа (МДГ), решение: Учитывая анамнез, клиническое течение заболевания, местный статус (*status localis*) и данные инструментальных исследований, МДГ рекомендовала проведение пациенту лечебно-диагностической операции. После проведения радикальной операции и получения заключения гистологического исследования пациенту рекомендовано проведение ПЭТ КТ и повторное обследование на МДГ для определения дальнейшей тактики лечения.

Лечение:

В мае 2019 г. пациенту проведена операция в объеме «Удаление опухоли с резекцией рукоятки грудины и тела на уровне средней трети, ушивание подключичной вены, торакопластика, дренирование полости» (Протокол №182) (рисунок 2).



Рисунок 2 – Пациент А., 26 лет, операция по удалению опухоли с резекцией рукоятки грудины на уровне средней трети, отступив от краев опухоли на 2-3 см:
а –дефект 10,0x12,0 см; б – пластика дефекта грудной стенки проленовой сеткой

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациенту проведена антибактериальная терапия, накладывались ежедневные повязки. На 7 сутки после операции пациент выписан домой.

Послеоперационное цитологическое заключение, май 2019 г.: в мазках среди эритроцитов, оксифильной субстанции имеются клетки округлой, веретенообразной формы с дистрофией, встречаются отдельные клетки с некоторой атипией.

Послеоперационное гистологическое заключение, май 2019 г.: мезенхимальная хондросаркома грудины 9240/3.

УЗИ плевральных полостей, июнь 2019 г.: свободная жидкость в плевральной полости слева (62 мм).

На 15 сутки после операции отмечается отечность верхней конечности слева и локальные боли. Пациенту проведена ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов верхней конечности.

УЗДГ артерии и вен нижних конечностей, июнь 2019 г.: тромбоз левой верхней яремной вены (ВЯВ), подключичной вены и медиальной вены плеча.

Пациент консультирован ангиохирургом, назначено консервативное лечение. В течение месяца зафиксировано полное рассасывание тромба левой ВЯВ.

По решению междисциплинарной группы, пациенту рекомендовано 4 курса адъювантной полихимиотерапии (АПХТ) (Таблица 1).

В июне 2019 г. проведен 1 курс АПХТ: винкристин 2 мг, доксорубицин 100 мг, циклофосфан 1000 мг;

в июле 2019 г. - 2 курс АПХТ по схеме: винкристин 2мг, доксорубицин 100 мг, циклофосфан 1000 мг;

в августе 2019 г. – 3 курс АПХТ по схеме: винкристин 2мг №1, эпирубицин 60 мг №1, циклофосфан 1000 мг №1;

в сентябре 2019 г. – 4 курс АПХТ по схеме: циклофосфан 1000,0 мг №1, винкристин 2 мг №1, доксорубицин 110 мг №1.

КТ органов грудной клетки (ОГК), сентябрь 2019 г.: данных за рецидив и мтс нет, определяется зона инфильтрации в послеоперационной зоне.

Далее пациент находился под наблюдением онколога по месту жительства.

В июне 2020 г. по КТ ОГК данных за рецидив основного процесса нет. Картина мтс поражения легких.

Далее пациенту проведено комплексное лечение. Отмечается стабилизация процесса, пациент находится под наблюдением.

Результаты: В описанном нами клиническом случае основным методом лечения хондросаркомы грудной стенки являлся хирургический с одномоментной реконструкцией дефекта синтетическим материалом для восстановления каркаса грудной стенки. Получены хорошие эстетические и функциональные результаты. Благодаря радикальному удалению опухоли отмечается отсутствие рецидива основного процесса, но через 13 месяцев после операции отмечено мтс поражение легких. Так же в послеоперационном периоде отмечалось осложнение в виде тромбоза левой ВЯВ, подключичной вены и медиальной вены плеча, связанное с объемом операции, включавшей ушивание подключичной вены.

Временная шкала.

Временная шкала данного клинического случая представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Временная шкала клинического случая хирургического лечения саркомы грудины

| | |
|------------------------------|------------------|
| Обнаружение опухоли | декабрь 2018 г. |
| Рост опухоли в динамике | январь 2019 г. |
| Первое обращение к врачу | март 2019 г. |
| Хирургическое лечение | май 2019 г. |
| Выписка после операции | на 7 сутки |
| Послеоперационное осложнение | на 15 сутки |
| 1 курс АПХТ | июнь 2019 г. |
| 2 курс АПХТ | июль 2019 г. |
| 3 курс АПХТ | август 2019 г. |
| 4 курс АПХТ | сентябрь 2019 г. |
| Мтс поражение легких | июнь 2020 г. |

Обсуждение: Опухоли грудной клетки встречаются редко и представляют собой клиническую проблему для хирургов. Неправильный и несвоевременный диагноз, нерадикальная резекция и неэффективная реконструкция обширных дефектов грудной стенки приводят к осложнениям.

КТ является золотым стандартом рентгенологического исследования для диагностики и оперативного планирования. Однако, учитывая представленный случай, для определения распространенности опухоли и вовлечения сосудов желательнее проведение КТ с контрастированием. Проведение лучевой терапии и химиотерапии зависит от степени заболевания.

Заключение: Ключом к успешному лечению опухоли грудины является раннее распознавание и радикальное удаление опухоли с адекватными краями. Полное иссечение опухоли с широко отрицательными микрокопическими краями при первой операции имеет первостепенное значение, поскольку локальный рецидив увеличивает риск системного метастазирования и летального исхода.

Список использованных источников:

1. Bagheri R., Haghi S.Z., Kalantari M.R., Attar A.Sh., Salehi M., Tabari A., Soudaneh M. Primary malignant chest wall tumors: Analysis of 40 patients // J. Cardiothor. Surg. – 2014. – Vol. 9. – Art. No. 106. <https://doi.org/10.1186/1749-8090-9-106>.
2. Burt A., Berriochoa J., Korpak A., Rodler E., Jones R.L., Weisstein J., Patel Sh. Treatment of chest wall sarcomas: A single-institution experience over 20 years // Am. J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 38(1). – P. 80-86. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31828aac22>.
3. Давыдов М.И., Алиев М.Д., Соболевский В.А., Илюшин А.Л. Хирургическое лечение злокачественных опухолей грудной стенки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, №1(71). – С. 35-40 [Davydov M.I., Aliev M.D., Sobolevskij V.A., Ilyushin A.L. Xirurgicheskoe lechenie zlokachestvennykh opuxolej grud-

noj stenki // Vestnik RONC im. N.N. Bloxina RAMN. – 2008. – Т. 19, №1(71). – С. 35-40 (in Russ.). https://www.elibrary.ru/download/elibrary_9935679_42467019.pdf.

4. Chudacek J., Bohanes T., Szkorupa M., Klein J., Stasek M., Zalesak B., Stehlik D., Ctvrtlik F., Neoral C. Strategies of treatment of chest wall tumors and our experience // Rozhl. Chir. – 2015. – Vol. 94(1). – P. 17–23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25604980/>.

5. Friesenbichler J., Leithner A., Maurer-Ertl W., Szkandera J., Sadoghi P., Frings A., Maier A., Andreou D., Windhager R., Tunn P.-U. Surgical therapy of primary malignant bone tumours and soft tissue sarcomas of the chest wall: a two-institutional experience // Int. Orthop. (SICOT). – 2014. – Vol. 38 (6). – P. 1235-1240. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00264-014-2304-3>.

6. Lin G.Q., Li Y.Q., Huang L.J., Luo F.Y., Jiang H.H., Luo W.J. Chest wall tumors: Diagnosis, treatment, and reconstruction // Exp. Ther. Med. – 2015. – Vol. 9. – P. 1807-1812. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2353>.

7. Пысанова Ж.У. Хирургическое лечение при доброкачественных и злокачественных опухолях грудной стенки // Онкология и Радиология Казахстана. – 2019. – №5. – С. 67-68 [Pysanova Zh.U. Xirurgicheskoe lechenie pri dobrokachestvennykh i zlokachestvennykh opuxolyax grudnoj stenki // Onkologiya i Radiologiya Kazaxstana. – 2019. – №5. – С. 67-68 (in Russ.)]. https://www.elibrary.ru/download/elibrary_42631986_84385354.pdf.

8. Жеравин А.А., Понтер В.Э., Анисеня И.И., Гарбуков Е.Ю., Жамгарян П.С., Богоутдинова А.В. Реконструкция грудной стенки с использованием никелида титана у онкологических больных // Сиб. Онкол. Ж. – 2015. – № 3. – С. 31-38 [Zheravin A.A., Ponter V.E., Anisenya I.I., Garbukov E.Yu., Zhamgaryan P.S., Bogoutdinova A.V. Rekonstrukciya grudnoj stenki s ispol'zovaniem nikelida titana u onkologicheskix bol'nyx // Sib. Onkol. Zh. – 2015. – № 3. – С. 31-38 (in Russ.)]. https://onco.tnmc.ru/upload/zhurnal/soj_2015_3_31-37.pdf.

9. Хасанов Р.Ш., Сафин И.П., Рукавишников Д.В., Родионова А.Ю. Хирургическое лечение рецидива хондросаркомы грудины. Клинический случай // Поволжск. Онкол. Вестник. – 2021. – Т. 12, №1. – С. 50-54 [Xasanov R.Sh., Safin I.P., Rukavishnikov D.V., Rodionova A.Yu. Xirurgicheskoe dechenie recidiva hondrosarkomy grudiny. Klinicheskij sluchaj // Povolzhsk. Onkol. Vestnik. – 2021. – Т. 12, №1. – С. 50-54 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/hirurgicheskoe-lechenie-retsitiva-hondrosarkomy-grudiny-klinicheskij-sluchaj>.

ТҮЖЫРЫМ

ТӨС СҮЙЕГІ ҚАБЫРҒАСЫНЫҢ ІСІКТЕРІН ХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМДЕУ ӘДІСІ: КЛИНИКАЛЫҚ ЖАҒДАЙ

Ж.У. Пысанова¹

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

Өзектілігі: Саркома салыстырмалы түрде сирек кездеседі. Олар ересектердегі барлық қатерлі ісіктердің 1% құрайды, олардың шамамен 10-15% кеуде қабырғасында пайда болады. Бастапқыдан айырмашылығы, метастаздық сүйек ісіктері 2-4 есе жиі кездеседі, ал төс сүйегі сүйектің барлық метастаздық зақымдануларының 9%-ында зардап шегеді. Әдебиеттерді шолу және кеуде қабырғасының ісіктері бар науқастарды талдау хирургиялық емдеу кеуде қабырғасының негізгі ісіктері мен кейбір қайталама ісіктері үшін ең жақсы нұсқа болуы мүмкін екенін көрсетті.

Біздің клиникалық жағдайда төс сүйегінің хондросаркомасы бар науқас ұсынылды.

Хондросаркома (12%) ең жиі кездесетін кеуде сүйектерінің біріншілік саркомасы болып табылады және қабырғалардың алдыңғы сегментінен, сирек төс сүйегінен, иық сүйегінен немесе мыңын сүйегінен пайда болады.

Зерттеудің мақсаты – ҚазОРФЗИ (Алматы, Қазақстан) кең көлемдегі операциядан кейінгі ақауды бір мезгілде реконструкциялаумен төс сүйегі саркомасын хирургиялық емдеу нәтижелерін көрсету.

Әдістері: Мақалада кеуде қабырғасының ісіктерін емдеу бойынша әдебиеттерге шолу берілген және төс сүйегінің хондросаркомасы бар науқастың клиникалық жағдайы сипатталған. Төс сүйегінің субтотальды резекциясынан кейін ісік шетінен 2-3 см қашықтықта науқасқа реконструктивтік пластикалық операция жасалды. Кеуде қабырғасын тұрақтандыру, парадоксальды тыныс алуды болдырмау және ақауды ауыстыру үшін синтетикалық материал қолданылды.

Нәтижесі: Синтетикалық материалмен ақауды бір мезгілде қалпына келтіре отырып, төс сүйегінің ісігін түбегейлі алып тастағаннан кейін негізгі процестің қайталануы байқалмайды. Ісіктің таралуын ескере отырып, операциядан кейінгі кезеңде вена тромбозына әкелген бұғана асты венасына операция кезінде тігіс жасалды.

Қорытынды: Табысты емдеудің кілті ерте тану және барабар маржамен түбегейлі жою болып табылады. Бірінші операцияда кең теріс микроскопиялық шеттермен толық кесу өте маңызды, өйткені жергілікті қайталану жүйелі метастаздар мен өлім қаупін арттырады. Осылайша, дұрыс емдеу үшін кеуде қабырғасының саркомасын емдеуге арналған стандартты нұсқауларды әзірлеу қажет.

Түйінді сөздер: төс сүйегінің ісігі, реконструктивтік пластикалық хирургия, саркома, хондросаркома.

ABSTRACT

STERNUM TUMOR SURGICAL TREATMENT METHOD: A CLINICAL CASE

Zh.U. Pyssanova¹¹JSC «Kazakh Institute of Oncology and Radiology,» Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Sarcomas are relatively rare. They make up 1% of all malignant neoplasms in adults, of which about 10-15% appear in the chest wall. Unlike primary tumors, metastatic bone tumors occur 2-4 times more often, while the sternum is affected in 9% of all metastatic bone lesions. A review of the literature and analysis of patients with chest wall tumors showed that surgical treatment might be the best option for primary tumors and some secondary chest wall tumors.

Chondrosarcoma (12%) is the most common primary chest bone sarcoma and originates from the anterior segment of the ribs, less often from the sternum, scapula, or clavicle.

The purpose was to present the outcome of a sternum sarcoma surgical treatment with a simultaneous reconstruction of an extensive postoperative defect at the Kazakh Institute of Oncology and Radiology (Almaty, Kazakhstan).

Methods: The article reviews the literature on the treatment of chest wall tumors and describes a clinical case of a patient with chondrosarcoma of the sternum. After subtotal resection of the sternum 2-3 cm away from the tumor margins, the patient underwent reconstructive plastic surgery. Synthetic material was used to stabilize the chest wall, prevent paradoxical breathing, and replace the defect.

Result: No recurrence of the main process was registered after radical removal of the sternum tumor with the simultaneous reconstruction of the defect with synthetic material. Given the prevalence of the tumor; intraoperative suturing of the subclavian vein was performed, which led to vein thrombosis in the postoperative period.

Conclusions: The key to successful sternum tumor treatment is early recognition and radical removal with adequate margins. Complete excision with broadly negative microscopic margins at the first operation is paramount since local recurrence increases the risk of systemic metastasis and death. Thus, standard guidelines are required to ensure chest wall sarcomas proper treatment.

Keywords: sternum tumor; reconstructive plastic surgery, sarcoma, chondrosarcoma.

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

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Автор заявляет об отсутствии финансирования.

Вклад автора: вклад в концепцию – Пысанова Ж.У.; научный дизайн – Пысанова Ж.У.; исполнение заявленного научного исследования – Пысанова Ж.У.; интерпретация заявленного научного исследования – Пысанова Ж.У.; создание научной статьи – Пысанова Ж.У.

Сведения об авторе:

Пысанова Жанат Умирзаковна (*корреспондирующий автор*) – врач онколог хирург, Центр опухолей костей, мягких тканей и меланом АО «Казахский Научно-исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», Алматы, пр-т Абая 91, Республика Казахстан, тел. +77016622249, e-mail: zhanna__88@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4376-1040>.

ТОТАЛЬНАЯ ВАГИНЭКТОМИЯ ПРИ РЕЦИДИВАХ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО РАКА: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

А.Р. САТАНОВА¹, Д.Р. КАЙДАРОВА¹, Е.К. КУКУБАСОВ¹, О.О. БЕРТЛЕУОВ¹,
Д.Б. КАЛДЫБЕКОВ¹, Р.О. БОЛАТБЕКОВА¹

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Стратегия лечения вагинального рецидива гинекологического рака остается сложной клинической проблемой. Хирургическое лечение является эффективной и относительно безопасной стратегией для этих случаев. Вагинэктомия является одним из методов хирургического лечения местного рецидива гинекологического рака. Хотя вагинэктомия считается эффективным методом лечения вагинального рецидива рака шейки матки, рака яичников и рака эндометрия, удалось найти лишь несколько опубликованных сообщений о вагинальной резекции, и в большинстве случаев резекция влагалища проводилась вагинальным и/или открытым доступом. Также было найдено несколько сообщений о лапароскопической резекции влагалища по поводу рецидива при гинекологическом раке.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность вагинэктомии при рецидивах гинекологического рака на примере клинических случаев вагинэктомии.

Методы: Были изучены данные клинических случаев 7 пациенток после проведения вагинэктомии.

Результаты: Возраст пациенток варьировал от 42 до 62 лет (медиана – 53 года). Продолжительность операции варьировала от 240 до 480 минут (медиана – 317 мин), объем кровопотери составил от 90 до 220 мл (медиана – 140 мл), края резекции во всех случаях были отрицательными. У 2 пациенток был установлен мочеточниковый катетер. Катетер Фолей был удален в среднем через 10 дней (диапазон от 1 до 11 дней). Продолжительность пребывания пациенток в стационаре варьировала от 7 до 14 дней (медиана 7 дней). Интраоперационных осложнений не было. Все пациентки после проведения вагинэктомии живы.

Заключение: Вагинальный рецидив является наиболее частым типом местного рецидива при гинекологическом раке, и нет единого мнения относительно тактики его лечения. Хотя эта статья несколько ограничена по числу пациенток, наши результаты показывают эффективность вагинэктомии при вагинальных рецидивах гинекологического рака.

Ключевые слова: рецидив, вагинэктомия, гинекологический рак, рак шейки матки (РШМ), рак яичников (РЯ), рак эндометрия (РЭ).

Введение: Стратегия лечения вагинального рецидива гинекологического рака остается сложной клинической проблемой. Сообщается, что хирургическое лечение является эффективной и относительно безопасной стратегией для этих случаев.

По данным Papici и др., вагинэктомия может рассматриваться как терапевтический вариант изолированного вагинального рецидива у пациенток, ранее перенесших основное лечение. В исследовании с участием 29 пациенток 5-летняя общая выживаемость и 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 70,5% и 59,4%, соответственно. У семи пациенток развились метастазы со средним временем до рецидива от 13 месяцев; рецидив в малом тазу был выявлен у пяти пациенток, метастазы в легкие были выявлены у двух пациенток [1].

Choi и др. исследовали целесообразность и эффективность лапароскопической верхней вагинэктомии у четырех пациенток после гистерэктомии, у которых поражения были в верхней трети влагалища. Полученные результаты были относительно оптимистичными: все четыре случая после лапароскопической вагинэктомии были без рецидивов. Однако результат не был убедительным из-за малого количества пациенток [2].

Другое исследование было проведено в отношении вагинэктомии лапаротомным доступом у 8 пациенток после гистерэктомии и брахитерапии. У пяти пациенток развился рецидив, в том числе у двух пациенток с местным рецидивом, два пациента с отда-

ленными метастазами и один пациент с местным рецидивом и отдаленными метастазами [3].

Хотя вагинэктомия считается эффективным методом лечения вагинального рецидива рака шейки матки (РШМ), рака яичников (РЯ) и рака эндометрия (РЭ), авторы смогли найти лишь несколько опубликованных сообщений о вагинальной резекции, и в большинстве случаев резекция влагалища проводилась вагинальным и/или открытым доступом. Также было найдено несколько сообщений о лапароскопической резекции влагалища по поводу рецидива при гинекологическом раке [4].

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность вагинэктомии при рецидивах гинекологического рака на примере 7 клинических случаев вагинэктомии.

Методы

Были изучены данные клинических случаев 7 пациенток после проведения вагинэктомии.

Информация о пациентах:

В группу исследования включены 7 пациенток, перенесших тотальную вагинэктомию по поводу изолированного вагинального рецидива РШМ, РЯ или РЭ в АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (Алматы, Казахстан) в период с июля 2020 г. по декабрь 2021 г.

Клинические данные: Возраст пациенток варьировал от 42 до 62 лет (медиана 53 лет). РШМ стадии Iв1

был диагностирован у 5 пациенток, РЯ стадии 3с – у одной пациентки, РЭ стадии 1а – у одной пациентки. Рецидивы были выявлены в период от 4 до 48 месяцев после первичного лечения. Одной пациентке с диагнозом РШМ была произведена радикальная гистерэктомия и тазовая лимфодиссекция, 2 пациентки с диагнозом РЯ перенесли циторедуктивную операцию. Три пациентки с диагнозом РШМ перенесли химиолучевую терапию (ХЛТ), 1 пациентке с диагнозом РЭ проведен 1 курс полихимиотерапии (ПХТ). Одна пациентка была ранее прооперирована лапароскопическим доступом, 2 пациентки – лапаротомным доступом. Три пациентки получали ХЛТ, 1 пациентка – химиотерапию. Края резекции во всех случаях были отрицательными. Клинические характеристики пациенток представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинические характеристики пациенток, перенесших тотальную вагинэктомию

| Характеристики пациентов (n=7) | |
|-----------------------------------|----------------|
| Возраст | 46-62 (ср. 53) |
| РШМ | 5 |
| РЯ | 1 |
| РЭ | 1 |
| Стадийность процесса: | |
| - 1а | 1 |
| - 1в1 | 2 |
| - 2в | 2 |
| - 3с | 1 |
| - 4а | 1 |
| Лечение рецидива до вагинэктомии: | |
| - ПХТ | 2 |
| - ХЛТ | 2 |
| - ДЛТ | 1 |
| - СЛТ | 1 |
| - не проводилось | 1 |
| Гистологический тип опухоли: | |
| - плоскоклеточный рак | 5 |
| - аденокарцинома | 2 |

Лечение

Показанием для вагинэктомии являлся подтвержденный изолированный вагинальный рецидив, без отдаленных метастазов и тяжелых сопутствующих заболеваний. У каждой из пациенток был диагностирован изолированный вагинальный рецидив РШМ, РЯ и РЭ с распространением до нижней трети влагалища. По каждому случаю был собран подробный анамнез

по поводу лечения первичной опухоли. Одна пациентка с РШМ была направлена в наш институт после предшествующей гистерэктомии, 2 пациентки с РЯ перенесли гистерэктомию в нашей больнице, 3 пациентки с РШМ направлены после предшествующей ХЛТ, 1 пациентка с РЭ после проведенной ПХТ. Гистерэктомия выполнялась как простая экстрафасциальная абдоминальная гистерэктомия (2 пациента) и радикальная гистерэктомия (1 пациент). У двух пациенток гистерэктомия сочеталась с двусторонней сальпингофорэктомией, у одной – с тазовой лимфодиссекцией. Всем пациенткам проведен гинекологический осмотр с биопсией для подтверждения диагноза и оценки распространения опухолевого процесса. Вагинэктомия проводилась лапароскопическим доступом у двух пациенток и открытым доступом – у пяти пациенток.

Пациентки были полностью информированы о характере операции и возможных интраоперационных и послеоперационных осложнениях.

Общие и хирургические показатели представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Общие и хирургические показатели пациенток, перенесших тотальную вагинэктомию

| | |
|---|-----------------------|
| Длительность операции (медиана, диапазон) | 317 мин (240-480 мин) |
| Объем кровопотери (медиана, диапазон) | 140 мл (90-220 мл) |
| Ранние послеоперационные осложнения | нет |
| Поздние послеоперационные осложнения | нет |
| Рецидив после вагинэктомии | нет |

Продолжительность операции варьировала от 240 до 480 минут (медиана – 317 мин), объем кровопотери колебался от 90 до 220 мл (медиана – 140 мл), края резекции во всех случаях были отрицательными. Послеоперационный вид после вагинэктомии указан на рисунке 1. У 2 пациенток был установлен мочеточниковый катетер. Катетер Фолея был удален в среднем через 10 дней (диапазон от 1 до 11 дней). Продолжительность пребывания пациенток в стационаре варьировала от 7 до 14 дней (медиана 7 дней). Интраоперационных осложнений не зарегистрировано. Все пациенты после проведения вагинэктомии живы.

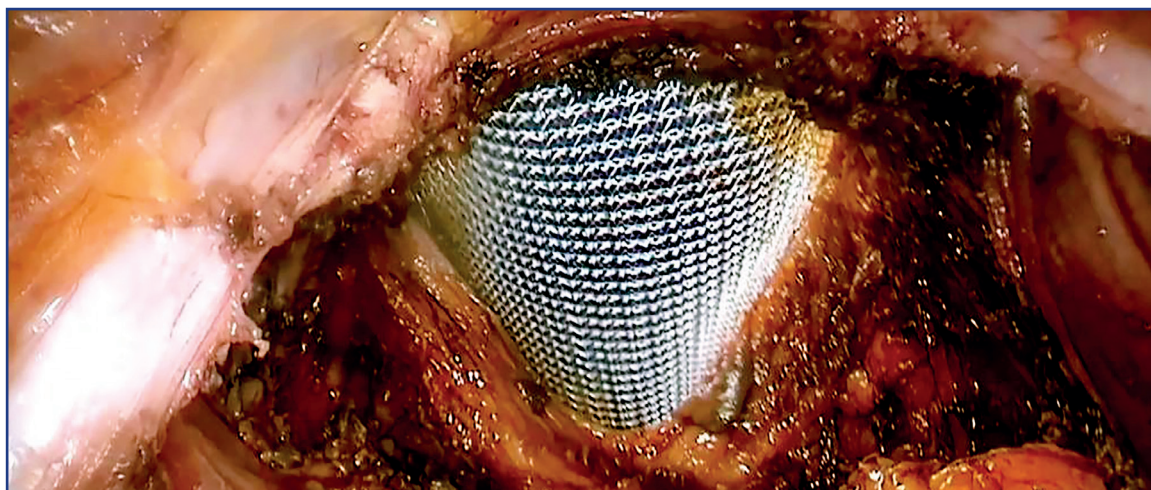


Рисунок 1 – Вид после вагинэктомии изнутри

Результаты: По результатам данного исследования можно судить о безопасности данного вида оперативного вмешательства. Так, продолжительность операции варьировала от 240 до 480 минут (медиана – 317 мин), объем кровопотери составил от 90 до 220 мл (медиана – 140 мл), продолжительность пребывания пациенток в стационаре варьировала от 7 до 14 дней

(медиана 7 дней), интраоперационных осложнений не было, все пациенты после проведения вагинэктомии живы, что является основными критериями безопасности операции.

Временная шкала:

На рисунке 2 представлена временная шкала описанных клинических случаев вагинэктомии.



Рисунок 2 – Временная шкала описанных клинических случаев вагинэктомии

Обсуждение: Почти 60% смертей от гинекологических злокачественных новообразований обусловлены локальным рецидивом [5]. У большинство пациентов с местным рецидивом при гинекологическом раке опухоли не поддаются лучевой терапии (ЛТ) в связи с предыдущими интенсивными режимами ЛТ. ПХТ также оказывается неэффективной в связи с большим распространением опухоли. Пациенты, получающие ЛТ, имеют частые осложнения, такие как цистит, кишечная непроходимость, сексуальные проблемы, что серьезно снижает качество жизни. Учитывая дополнительную важность качества жизни у пациентов с плохим прогнозом, первоочередной целью исследований по вагинэктомии была оценка осуществимости и частоты осложнений.

В мире не проводилось больших исследований по эффективности и безопасности проведения вагинэктомии по поводу рецидива гинекологического рака.

В исследовании Vizzielli и др. [6], 15 женщинам с рецидивом РШМ была выполнена вагинэктомия, а 30 пациенткам была проведена экзентерация малого таза. Статистических различий между двумя группами по исходным характеристикам не наблюдалось. Процедуры вагинэктомии были успешно выполнены у всех женщин, и ни в одном случае не потребовалась конверсия в экзентерацию. Кроме того, зарегистрирована более высокая частота тяжелых послеоперационных осложнений после экзентерации органов малого таза, таких как ТЭЛА, по сравнению с вагинэктомией (p=0,027). В частности, трем женщинам потребовалась повторная операция в течение 30 послеоперационных дней, а у четырех было отмечено два и более осложнений. В общей сложности 5 из 15 (33,3%) пациенток

умерли от заболевания в группе вагинэктомии и 13 из 30 (43,3%) – в группе экзентерации, при медиане общей выживаемости 39 и 18 месяцев, соответственно (p=0,161).

Заключение: Представленные клинические случаи показывают положительный результат лечения гинекологических рецидивов, а также позволяют делать выводы об эффективности вагинэктомии. Вагинэктомия может быть эффективной при поражениях влагалища после первичной гистерэктомии и ЛТ, однако требуется проведение более обширных исследований и изучение литературных данных для определения эффективности вагинэктомии при вагинальных рецидивах гинекологического рака.

Список использованных источников:

1. Panici B.P., Mancini N., Bellati F., Donato V., Marchetti C., Falco C., Tucci C., Angioli R. Vaginectomy: A minimally invasive treatment for cervical cancer vaginal recurrence // *Int. J. Gynecol. Cancer* – 2009. – Vol. 19. – P. 1625–1631. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181a80a0a>;
2. Choi Y.J., Hur S.Y., Park J.S., Lee K.H. Laparoscopic upper vaginectomy for post-hysterectomy high risk vaginal intraepithelial neoplasia and superficially invasive vaginal carcinoma // *World J. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 1–5. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-126>;
3. Dessole M., Petrillo M., Lucidi A., Naldini A., Rossi M., Laco P., Marnitz S., Sehoul J., Scambia G., Chiantera V. Quality of life in women after pelvic exenteration for gynecological malignancies: a multicentric study // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2018. – Vol. 28(2). – P. 267-273. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000612>;
4. Bizzarri N., Chiantera V., Ercoli A., Fagotti A., Tortorella L., Conte C., Cappuccio S., Donna M.C., Gallotta V., Sambia G., Vizzielli G. Minimally invasive pelvic exenteration for gynecologic malignancies: a multi-institutional case series and review of the literature // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2019. – Vol. 26(7). – P. 1316-1326. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.12.019>;
5. Ferrandina G., Ercoli A., Fagotti A., Fanfani F., Gallotta V., Margariti A.P., Salerno M.G., Chiantera V., Legge F., Macchia G.,

Morganti A.G., Valentini V., Sambia G. Completion surgery after concomitant chemoradiation in locally advanced cervical cancer: a comprehensive analysis of pattern of postoperative complications // Ann. Surg. Oncol. – 2014. – Vol. 21(5). – P. 1692-1699. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3471-y>.

6. Vizzielli G., Chiantera V., Tinelli G., Fagotti A., Gallotta V., Giorgio A., Alletti S.G., Sambia G. Out-of-the-box pelvic surgery including iliopectus resection for recurrent gynecological malignancies: does that make sense? A single-institution case series. // Eur. J. Surg. Oncol. – 2017. – Vol. 43(4). – P. 710-716. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.10.028>.

ТҰЖЫРЫМ

ҚАЙТАЛАНАТЫН ГИНЕКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ЖАЛПЫ ВАГИНЭКТОМИЯ: ЖАҒДАЙЛАР ҚАТАРЫ

А.Р. Сатанова¹, Д.Р. Қайдарова¹, Е.К. Кукубасов¹, О.О. Бертлеуов¹, Д.Б. Қалдыбеков¹, Р.О. Болатбекова¹

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

Өзектілігі: Гинекологиялық қатерлі ісіктің вагинальды қайталануын емдеу стратегиясы күрделі клиникалық мәселе болып қала береді. Хирургия бұл жағдайлар үшін тиімді және салыстырмалы түрде қауіпсіз стратегия болып табылады. Вагинэктомия – гинекологиялық ісіктің жергілікті қайталануын хирургиялық емдеу әдістерінің бірі. Вагинэктомия жатыр мойны, аналық без және эндометрий ісіктерінің қынаптық қайталануының тиімді емі болып саналғанымен, вагинальды резекциялар туралы жарияланған бірнеше жариялымдар ғана табылды және көп жағдайда вагинальды резекциялар вагинальды және/немесе ашық қол жетімділік арқылы орындалды. Гинекологиялық қатерлі ісік кезінде аурудың қайталануы кезінде лапароскопиялық вагинальды резекция туралы бірнеше жариялымдар табылды.

Зерттеудің мақсаты – қайталанатын гинекологиялық қатерлі ісік кезінде вагинэктомияның тиімділігін зерттеу.

Әдістері: Вагинэктомиядан кейінгі 7 науқастың клиникалық жағдайларының деректері талданды.

Нәтижелер: Науқастардың жасы 42-ден 62 жасқа дейін (медиана 53 жас). Операция ұзақтығы 240-тан 480 минутқа дейін өзгерді (орташа 317 мин), қан жоғалту көлемі 90-нан 220 мл-ге дейін (орташа 140 мл), резекция шекаралары барлық жағдайларда теріс болды. 2 науқасқа несепарат катетері қойылды. Фолей катетері орташа 10 күннен кейін (диапазон 1-ден 11 күнге дейін) жойылды. Науқастардың ауруханада болу ұзақтығы 7 күннен 14 күнге дейін (медиана 7 күн) болды. Операция кезіндегі асқынулар болған жоқ. Вагинэктомиядан кейінгі барлық науқастар тірі.

Қорытынды: Қынаптық рецидив гинекологиялық қатерлі ісік кезіндегі жергілікті қайталанудың ең көп таралған түрі болып табылады және емдеу тактикасына қатысты консенсус жоқ. Бұл мақала пациенттер саны бойынша біршама шектеулі болса да, біздің нәтижелеріміз қайталанатын вагинальды гинекологиялық қатерлі ісік кезінде вагинэктомияның тиімділігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: рецидив, вагинэктомия, гинекологиялық қатерлі ісік, жатыр мойнының қатерлі ісігі (ЖМКІ), аналық безінің қатерлі ісігі (АБКІ), эндометрийдің қатерлі ісігі (ЭІ).

ABSTRACT

TOTAL VAGINECTOMY FOR RECURRENT GYNECOLOGICAL CANCER: A SERIES OF CLINICAL CASES

A.R. Satanova¹, D.R. Kaidarova¹, E.K. Kukubassov¹, O.O. Bertleuov¹, D.B. Kaldybekov¹, R.O. Bolatbekova¹

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

Relevance: Treating vaginal recurrence of gynecological cancer remains a complex clinical problem. Surgery is an effective and relatively safe strategy for these cases. Vaginectomy is a method of surgical treatment of gynecological cancer local recurrence. Although vaginectomy is considered an effective treatment for a vaginal recurrence of cervical, ovarian, or endometrial cancers, only a few published reports of vaginal resections have been found. In most cases, vaginal resections were performed by vaginal and/or/or open access. Several reports on laparoscopic vaginal resection for recurrence in gynecological cancer were found.

The aim was to study the effectiveness of vaginectomy in recurrent gynecological cancer.

Methods: Clinical cases of seven patients after vaginectomy were analyzed.

Results: The patients age ranged from 42 to 62 years (median 53 years). The duration of the operation varied from 240 to 480 minutes (median 317 min), the volume of blood loss – from 90 to 220 ml (median 140 ml), and resection margins were negative in all cases. An ureteral catheter was installed in 2 cases. The Foley catheter was removed after 10 days on average (from 1 to 11 days). The patients stayed in the hospital for 7-14 days (median – 7 days). No intraoperative complications were registered. All patients after vaginectomy are alive.

Conclusion: Vaginal recurrence is the most common local recurrence in gynecological cancer; and there is no consensus regarding its treatment tactics. Although this article is somewhat limited in the number of patients, our results show the efficacy of vaginectomy in recurrent vaginal gynecological cancer.

Keywords: relapse, vaginectomy, gynecological cancer, cervical cancer (CC), ovarian cancer (OC), endometrial cancer (EC).

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование профинансировано в рамках НТП ВР11065390 (ПЦФ МЗ РК).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Кайдарова Д.Р.; научный дизайн – Болатбекова Р.О.; исполнение заявленного научного исследования – Кукубасов Е.К., Бертлеуов О.О.; интерпретация заявленного научного исследования – Сатанова А.Р., Калдыбеков Д.Б.; создание научной статьи – Сатанова А.Р.

Сведения об авторах:

Сатанова Алина Ринатқызы (корреспондирующий автор) – врач-хирург АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, пр-т Абая 91, тел. +77013264533, e-mail: alima.satanova@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7863-9291>;

Кайдарова Дилара Радиқовна – д.м.н., профессор, академик НАН РК, Председатель правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +777017116593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>;

Кукубасов Ерлан Каирлыевич – к.м.н., руководитель Центра онкогинекологии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7012261532, e-mail: e.kukubassov@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2034-7776>;

Бертлеуов Орынбасар Оразғалиевич – врач-хирург, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77016661712, e-mail: dr.bertleuov@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6842-0269>;

Болатбекова Райхан Олмесхановна – PhD, заведующая отделением онкогинекологии, Алматинский онкологический центр, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77012221293, e-mail: r.bolatbekova@gmail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4576-5432>;

Калдыбеков Даурен Болатович – врач-хирург, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +7021020588, e-mail: dauren_bolatuly@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5373-7167>.

РОЛЬ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ CD 200, CD103, CD11c В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКИХ В-ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛУОРИМЕТРИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**К.В. БАКТИКУЛОВА¹, С.С. КУРМАНГАЛИЕВА¹, В.А. ТОЙМАНОВА¹,
Х.И. КУДАБАЕВА¹, Е.Ш. БАЗАРГАЛИЕВ¹, Н.С. САГИНДЫКОВА¹**

¹НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Проведение иммунофенотипирования с помощью мультипараметрической проточной цитофлуориметрии позволяет дифференцировать классические варианты В-клеточных хронических лимфолифферативных заболеваний (ХЛЛЗ). Однако встречаются атипичные случаи, сложные для интерпретации, что послужило поводом для поиска новых дифференциальных маркеров.

Цель исследования – анализ диагностической значимости моноклональных маркеров CD200, CD103, CD11c в дифференциальной диагностике волосатоклеточного лейкоза, лимфомы из клеток мантийной зоны и лимфомы маргинальной зоны селезенки.

Методы: Изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, глубиной поиска в 10 лет, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, CyberLeninka и электронной библиотеке eLibrary. В результате были определены 30 литературных источников, из которых 8 публикаций явились основой аналитического материала для данной статьи. Критерии включения: публикации уровня доказательности А, В; мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. Критерии исключения: мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты: Выявлена различная степень информативности некоторых традиционных маркеров при иммунофенотипической диагностике В-клеточных ХЛЛЗ методом проточной цитометрии; использование дополнительных дифференциальных маркеров CD200 и CD103, CD11c показало их высокую информативность при дифференциальной диагностике между различными вариантами В-клеточных ХЛЛЗ с исходными иммунофенотипической и морфологической характеристиками лимфоидных элементов.

Заключение: Анализ отобранных работ дает основание сделать заключение о необходимости усовершенствовать многопараметрическую панель для дифференциальной диагностики В-клеточных ХЛЛЗ.

Ключевые слова: CD200, CD103, CD11c, проточная цитометрия, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), волосатоклеточный лейкоз (ВКЛ), лимфома маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС), лимфома из клеток мантийной зоны селезенки (ЛКМЗС).

Введение: Хронические лимфолифферативные заболевания (ХЛЛЗ) являются группой заболеваний, включающей в себя патологию, вызванную злокачественной трансформацией зрелых лимфоцитов, что приводит к инфильтрации лимфатических узлов и/или экстранодальных органов и сопровождается высоко вариабельным клиническим течением и неодинаковым прогнозом [1].

В-клеточные ХЛЛЗ диагностируются по анализам крови, мазкам крови и иммунофенотипированию циркулирующих В-лимфоцитов, которые идентифицируют популяцию клональных В-клеток, несущих антиген CD5, а также типичные В-клеточные маркеры [2].

Характеристика проточной цитометрии является обязательной и часто достаточной для окончательного диагноза [3]. Классический иммунофенотип включает экспрессию маркеров пан-В-клеток (CD19, CD20, CD22, CD79b) вместе с CD5, CD23 и LEF1 и отрицательно для FMC7 и CD10 [4]. Однако CD23 может отсутствовать или быть экспрессирован ниже уровня обнаружения. Слабая экспрессия CD20, CD22, CD5 и поверхностных лег-

ких цепей является нормой. В сомнительных случаях положительная реакция на CD200, повышенная регуляция CD43 и слабая экспрессия CD81 полезны и поддерживают диагностику хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) по сравнению с имитаторами (особенно лимфомы из клеток мантийной зоны селезенки (ЛКМЗС)). В настоящее время Европейская исследовательская инициатива по ХЛЛЗ (ERIC) рекомендует расширенную панель моноклональных антител (включая CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 и ROR1) для первоначальной характеристики, дифференциальной диагностики и последующего наблюдения за минимальным остаточным заболеванием [5].

Проточная цитометрия, как современная технология быстрого измерения характеристик клеток, направленная в сторону их автоматизации, появилась в результате естественного развития традиционных гистохимических и цитохимических методов анализа. Созданная для ускорения анализа в клинической цитологии и цитодиагностике, эта технология постепенно развилась в эффективный подход к решению многих важных задач биологии клетки, иммунологии, клеточ-

ной инженерии и т.д. [6]. От классической цитохимии проточную цитометрию отличает высокая производительность. Так, исследуются выборки от нескольких тысяч до нескольких миллионов клеток, что гарантирует статистическую достоверность результатов. В свою очередь, от классической биохимии и молекулярной биологии современную цитометрию отличает возможность анализировать не усредненные молекулярные характеристики по всей популяции, а индивидуальные параметры для каждой из клеток. Преимущества метода многоцветной проточной цитометрии определяют широкие возможности его использования, прежде всего в диагностике и классификации ХЛПЗ, мониторинге остаточного опухолевого клона, оценке факторов прогноза и резистентности к терапии. Традиционное морфологическое исследование при ХЛПЗ не позволяет определить принадлежность опухолевых лимфоидных клеток к какой-либо линии (Т-, В- или НК) или стадии дифференцировки. Метод проточной цитометрии позволяет быстро выявить клональность опухолевых В-лимфоцитов, коэкспрессию основных для конкретной опухоли поверхностных и/или цитоплазматических маркеров. Однако не всегда иммунофенотипическая характеристика опухолевых лимфоцитов отдельных пациентов соответствует классической картине того или иного варианта В-ХЛПЗ, что затрудняет интерпретацию полученных данных и может привести к неверному диагнозу [7].

В Республике Казахстан в общей структуре онкопатологий заболевания лимфоидной кроветворной системы входят в первую десятку онкопатологий, занимают 8 ранговую позицию, около 4% от общего количества. В структуре смертности гемобластозы тоже занимают 8 место. Наиболее высокий уровень заболеваемости лимфомой в таких регионах как: Акмолинская, Восточно-Казахстанская, Карагандинская, Костанайская, Павлодарская, Северо-Казахстанская области и г. Нур-Султан. Отчасти это может быть связано с этническим составом населения, а также с доступностью диагностики. Наибольший показатель смертности от злокачественных лимфом в Карагандинской, Павлодарской, Северо-Казахстанской областях [8].

Согласно клиническим протоколам Министерства Здравоохранения Республики Казахстан от 2016 г. [9], иммунофенотипы ВКЛ включают: CD20+, CD10+/-, BCL-2+, BCL-6+, CD3-, CD5-, CD23+/-, CD43-, циклин D1-. При ЛКМЗС иммунофенотип опухоли характеризуется экспрессией пан-В-клеточных антигенов, в частности CD20 (интенсивная мембранная экспрессия). В целом, иммунофенотип нодальных и экстранодальных В-клеточных лимфом маргинальной зоны селезенки (ЛМЗС) идентичен: CD20+, CD5-, CD10-, CD23-, BCL-2+/-, BCL-6-, MUM 1 (слабая ядерная экспрессия в клетках опухолевого инфильтрата). В сложных случаях при преобладании диффузного роста рекомендуется дополнительное исследование экспрессии CD38(-) и CD44(+). При В-клеточной ЛМЗС коэкспрессия CD5 может присутствовать до 20% наблюдений. Иммунофенотип ЛМЗС: IgM+; cyt IgM+; CD5-; CD10-; CD19+; CD20+; CD22+; CD23-; CD79b+/. Дифференциальная диагностика основывается на стандартной панели, которые включают в себя CD19+CD20+CD79a+CD103+CD11c [9].

Таким образом, тот факт, что ВКЛ, ЛКМЗС, ЛМЗС имеют одинаковые фенотипы, обуславливает необходимость дальнейшего изучения дифференциально-диагностических маркеров этих заболеваний [4, 10].

Данное обстоятельство указывает на необходимость включения новых маркеров CD 200, CD103, CD11c для дифференциальной диагностики В-клеточных ХЛПЗ методом проточной цитофлуориметрии.

Цель исследования – Анализ диагностической значимости моноклональных маркеров CD200, CD103, CD11c в дифференциальной диагностике волосатоклеточного лейкоза, лимфомы из клеток мантийной зоны и лимфомы маргинальной зоны селезенки.

Материалы и методы: Авторы провели поиск в базе данных MEDLINE через Pubmed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, CyberLeninka и электронной библиотеке eLibrary с помощью сетевого термина «CD200», «CD103», «CD11c», (последний поиск 15 января 2022 года) без ограничения даты. Поиск проводили также среди тезисов докладов Американского общества гематологии (ASH), Европейской гематологической ассоциации (EHA) и Международной конференции по злокачественной лимфоме (ICML) для потенциально значимых публикаций, начиная с 2006 года. При планировании и проведении исследования авторы придерживались требований PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews) для систематических обзоров. Критериями для включения в обзор были рандомизированные клинические и проспективные когортные исследования, опубликованные в период с 2011 по 2021 гг. Основываясь на названии и при необходимости, аннотации, для включения были рассмотрены все исследования, в которых сообщалось о диагностическом использовании CD200, CD103, CD11c при В-клеточных ХЛПЗ. Критерии исключения включали сообщенные результаты, не полученные проточной цитометрией (т.е. иммуногистохимия, экспрессия генов), затем были исключены те, которые не сообщили (или не смогли получить никаких данных в отношении) диагностической ценности CD200, CD103, CD11c для любого из гистологических подтипов.

Для каждого исследования была получена следующая информация: автор, год публикации, количество и возраст пациентов и основные результаты. Всего в анализ было включено 9 полнотекстовых исследований.

Результаты: На сегодняшний день опубликованы работы, описывающие попытки дифференциальной диагностики ХЛПЗ методом проточной цитометрии путем экспрессии моноклональных антител CD200, CD103, CD11c, которые были нами проанализированы.

Согласно В.П. Попу и О.А. Рукавицыну [1], было проведено исследование, где охарактеризовали 215 случаев CD103+ В-клеточных лимфопрлиферативных заболеваний методом проточной цитометрии и иммуногистохимического анализа. Во всех 215 случаях наблюдалась сильная экспрессия CD11c, CD20 и CD22, что является характерным фенотипическим профилем для заболеваний с характерным CD103+. Кроме того, у них, как правило, отсутствовала экспрессия CD5, CD23 и CD38, которые были обнаружены только в подмножестве клеток методом проточной цитометрии, в 2,3%, 4,7% и 8,8% случаев, соответственно. Сильной коэкспрессии CD5 и CD23, характерной для ХЛЛ, не наблюдалось. По данным исследования проточной цитометрии, 169 случаев (78,6%) были классическими ВКЛ с коэкспрессией CD25. Данные исследования последо-

вательно представляли отчетливую популяцию лимфоцитов при анализе CD45 по сравнению с боковым и прямым рассеиванием. В остальных 46 случаях (21,4%) отсутствовал CD25, и они, как правило, состояли из небольших В-клеток в нормальных лимфоцитарных воротах. Три случая CD103+ диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и пролимфоцитарного лейкоза имели иммунофенотипические особенности, идентичные другим случаям CD25, за исключением увеличения прямого светорассеяния, коррелирующего с увеличением размера клеток.

С момента своего открытия CD103 широко использовался для диагностики ВКЛ. Несмотря на редкие исключения в недавней литературе [11], CD103 было обнаружено вместе с CD25 в каждом случае ВКЛ практически во всех крупных исследованиях с использованием проточной цитометрии [12]. Напротив, CD103 обычно не обнаруживается при других типах В-лимфопротролиферативных нарушений, за исключением редких случаев В-клеточной ЛМЗС и диффузных крупных В-клеточных лимфом. Известно, что только редкие образования часто экспрессируют CD103+, а именно вариант ВКЛ и лимфома красной пульпы селезенки с ворсинчатыми лимфоцитами. Следовательно, экспрессия CD103 считалась одним из наиболее полезных диагностических критериев для ВКЛ. ВКЛ традиционно диагностируется по отчетливым клиническим признакам в сочетании с морфологическими особенностями волосатых клеток. Коэкспрессия CD25 и CD103, выявленная методом проточной цитометрии, была наиболее надежным результатом при постановке диагноза [13].

В пятилетних исследованиях D. Jain и др. [14] участвовали 19 пациентов с ВКЛ. Только у одного из них исследователи впервые наблюдали положительную CD5, а также положительные CD103, CD11c, CD25 и CD123, что привело к диагнозу типичного ВКЛ. Биопсия костного мозга показала гемопоэтические клетки всех трех ростков с интерстициальными агрегатами и слоями аномальных лимфоидных клеток. Мазки отпечатков костного мозга были клеточными, которые показывали нормальные гемопоэтические клетки, а также примерно 21% лимфоидных клеток, включая аномальные формы. Образец костного мозга обрабатывали для проточного цитометрического иммунофенотипирования. Лимфоидные клетки с гейтом представляли собой преимущественно В-клетки (30% от общего количества событий) и были гейтированы на графике CD-19-SSC. Закрытые клетки были положительными в отношении CD20, CD22 (яркие), CD103, CD123, CD25, CD200, CD23 (гетерогенные) и отрицательными в отношении FMC7, CD38, CD138, CD10, IgM, каппа и лямбда. Интересно, что эти клетки также были положительными по CD5. При иммуногистохимическом исследовании биопсия костного мозга показала инфильтрацию атипичными зрелыми В-лимфоидными клетками, положительными на CD20, и очаговый фиброз I степени. Результаты исследования соответствовали диагнозу ВКЛ. Принимая во внимание морфологию, клинические данные и положительную реакцию на CD25, случай был расценен как классический ВКЛ. При генетическом анализе с использованием секвенирования у пациента не обнаружена мутация BRAF V600E. При обследовании через три месяца отмечено полное исчезновение всех симптомов заболевания и нормализация размеров селезенки. По

последним 6-месячным наблюдениям у пациента отсутствовали заболевания. Положительный результат по CD5 чаще встречается в ВКЛ-вариантных случаях по сравнению с ВКЛ. Необходимы дополнительные проспективные исследования CD5+ ВКЛ и его вариантов, чтобы показать, являются ли они клинически значимой подгруппой лимфоидных злокачественных новообразований.

В работе, опубликованной P. Challagundla и др. [15], исследовали уровни экспрессии CD200 в 505 образцах периферической крови, костного мозга и биоптатов лимфоидной ткани, в том числе в 364 случаях, положительных на В-клеточные лейкозы и лимфомы. Экспрессия CD200 в случаях ХЛЛ была такой же яркой или ярче, чем у нормальных В-клеток, почти во всех случаях, в то время как случаи ЛКМЗС обычно были тусклыми или отрицательными. Однако редкие случаи лимфом костного мозга (около 5%) были умеренно яркими для CD200. ЛМЗС варьировались в зависимости от подтипа: узловые случаи были более яркими, селезеночные – более тусклыми, а экстранодальные случаи были гетерогенными по экспрессии CD200. Окрашивание CD200 методом проточной цитометрии может быть полезно при дифференциальной диагностике В-клеточных новообразований и при их обнаружении в костном мозге.

В исследовании Ю.В. Миролюбовой и др. [5] у 187 пациентов был диагностирован ХЛЛ, у 14 – ЛКЗМ, у 9 – ЛМЗС, у 2 – фолликулярная лимфома (ФЛ), у 5 – ВКЛ, у 6 – Т-клеточные лимфопротролиферативные заболевания. Клональное заболевание системы крови было исключено у 12 обследованных лиц с подозрением на ХЛПЗ. Диагностика вариантов ХЛПЗ осуществлялась в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2008 г. [16]. Варианты иммунофенотипа были следующие: CD5+/- (n=2), CD43+ (n=1). Экспрессия CD200 на опухолевых В-клетках в этой группе была наиболее гетерогенной (0,14–98,0%). Экспрессия CD200 отмечалась у 6 пациентов с ЛМЗС нодального типа. У всех 5 пациентов с ВКЛ имела место выраженная экспрессия CD200. У 3 пациентов с ЛМЗС экспрессии CD200 не наблюдалось. В группе пациентов с ЛКМЗС (n = 14) наблюдались следующие атипичные варианты иммунофенотипа опухолевых В-лимфоцитов: CD23+ (n = 1), CD23+/- (n=1), CD5+/- (n=2), CD43+ (n=1), CD22+/- (n=1). Экспрессия CD200 отсутствовала у 12 (85,7%) из 14 больных. В 1 случае ЛКМЗС экспрессия CD200 оценивалась как +/- (42,89%; СГ 43,29), в другом – отмечалась экспрессия CD200 в 98% событий со средней интенсивностью флуоресценции. С целью дифференциальной диагностики было проведено повторное иммуногистохимическое исследование подмышечного лимфатического узла. Отмечался диффузный характер инфильтрации лимфоидными клетками, превышающими по размеру малый лимфоцит с выраженной экспрессией циклина D1. Цитогенетическое исследование (FISH) подтвердило наличие транслокации t(11;14)(q13;q32). На основании этого был установлен диагноз ЛКМЗС. По данным исследования следует отметить, что у пациентов с ЛМЗС диагностическая ценность определения экспрессии CD200 состоит в сопоставлении с другими данными иммунофенотипа, например, при дифференциальной диагностике ЛМЗС с ВКЛ или ХЛЛ.

В исследовании N.B. El Din Fouad и др. [17] были включены 67 последовательных пациентов с недавно

диагностированными зрелыми В-клеточными новообразованиями. У всех пациентов с ХЛЛ и ВКЛ наблюдалась положительная экспрессия CD200 в то время как все пациенты с ЛМЗС были отрицательными на CD 200. Среди других групп неходжкинской лимфомы три пациента (30%) были положительными на CD200 (один пациент с неходжкинской лимфомой низкой степени и два пациента со зрелой В-клеточной неходжкинской лимфомой с ограничением к-цепи).

В исследовании М. Sorigüe и др. [18], из 43 проведенных публикаций 27 были включены в систематический обзор (5764 пациента). Средний показатель положительности CD200 во всех исследованиях и процент CD200-положительных (объединенных) пациентов составил 100% и 95% (3,061/3,208) при ХЛЛ, 4 и 8% (86/1112) при ЛМЗС и 56 и 62% (425/689) при других ХЛПЗ.

В работе Е.М. Arlindo и др. [19] упоминаются 78 случаев ХЛЛ, три – атипичных ХЛЛ, шесть – ЛМЗ, 11 – ЛМЗС, девять – лимфоплазмочитарных лимфом, шесть – ЛКМЗС, два – ВКЛ, пять – ФЛ, одна лимфома Беркитта и одна диффузная крупноклеточная лимфома. Средняя интенсивность флуоресценции CD200 была выше при ХЛЛ, атипичном ХЛЛ и ВКЛ. CD123 показал более высокую среднюю интенсивность флуоресценции в клетках ВКЛ.

Согласно Z. Hu и др. [20], из 668 пациентов с ЛКМЗ, оцененных методом иммунофенотипирования методом проточной цитометрии, CD200 был положительным у 25 (~4%) пациентов (костный мозг был вовлечен у всех 25 пациентов, и медиана лимфомных клеток, выявленных методом иммунофенотипирования с помощью проточной цитометрии, составила 16% (диапазон экспрессия CD200 была равномерно положительной у 8 (32%) пациентов и частично положительной у 17 (68%) пациентов).

Примеры частичной и равномерной положительной экспрессии CD200. Группа частичной экспрессии показала среднюю экспрессию CD200 40% положительных клеток (диапазон, 20-75%). У десяти из этих пациентов также были исследованы образцы периферической крови методом иммунофенотипирования и методом проточной цитометрии; из них 9 были положительными на ЛКМЗ, и все 9 образцов были положительными на экспрессию CD200, показывающую средний уровень экспрессии 42% положительных клеток (диапазон, 15-100%). Из 668 пациентов были обследованы 60-70 пациентов, у которых лимфома поражала как костный мозг, так и лимфатические узлы/экстранодальные ткани. В двух случаях был обнаружен положительный результат на CD200; и у этих двух пациентов также была экспрессия CD200 на клетках лимфомы костного мозга. CD200 был отрицательным в обоих типах образцов в остальных случаях.

Обсуждение: Таким образом, литературный анализ указывает на значительную диагностическую ценность в использовании проточной цитометрии для диагностики В-ХЛПЗ. В попытке расширить эффективность проточной цитометрии при изучении злокачественных новообразований В-клеток использовали наиболее надежную количественную методологию, QIFI (количественный непрямой иммунофлуоресцентный анализ), для изучения экспрессии CD5, CD10, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23 и CD79b в 384 случаях нескольких распространенных злокачественных новообразований В-линии: ВКЛ, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома и фолликулярная

лимфома [7]. Толчком к этому обширному, единому исследованию поверхностных антигенов послужили два фактора: оценка сходства и различий в экспрессии антигена между В-клеточные новообразования и поиск дополнительной клинической полезности для получения количественных проточных цитометрических данных. В большинстве случаев эти количественные закономерности не повышают способность проточной цитометрии различать их. Однако высокая экспрессия специфических антигенов при данной злокачественной опухоли В-клеток потенциально может определить оптимальные терапевтические мишени для текущей и/или будущей терапии на основе моноклональных антител [13].

Противоречивые данные научных исследований свидетельствуют об актуальности в исследовании данной проблемы глубже.

Заключение: Проточная цитометрия играет важную роль в диагностике В-ХЛПЗ. Исходя из данных литературы нами изученных, дифференциальные маркеры CD200, CD103, CD11c показали достаточно высокую эффективность в диагностике ВКЛ, ЛМЗС и ЛКМЗС.

Принимая во внимание литературные данные, необходимо усовершенствовать стандартную панель для дифференциальной диагностики и в будущем участвовать в клиническом исследовании, цель которого – ингибирование экспрессии CD200 в опухолевых клетках. Это может иметь важное значение для развития как иммунотерапии, так и медицины в целом.

Список использованных источников:

1. Поп В.П., Рукавицын О.А. Хронические лимфолипролиферативные заболевания: когортное исследование выживаемости 310 пациентов (результат одноцентрового исследования и анализ литературных данных) // Онкогематология. – 2014. – №9(4). – С. 15-23 [Pop V.P., Rukavitsyn O.A. Xronicheskie limfoproliferativnye zabolovaniya: kogortnoe issledovanie vyzhivaemosti 310 pacientov (rezul'tat odnocentrovogo issledovaniya i analiz literaturnyx dannyx) // Onkogematologiya. – 2014. – №9(4). – С. 15-23 (in Russ.). <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2014-9-4-15> 23; <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-immunofenotipicheskoy-diagnostiki-v-kletochnyh-limfoproliferativnyh-zabolovaniy-metodom-protocnoy-tsitometrii>
2. Ковригина А.М. ВЭБ-позитивные лимфолипролиферативные заболевания: Новая концепция и дифференциальная диагностика (Обзор литературы и отчеты о случаях) // Клиническая онкогематология. – 2018. – №11(4). – С. 326-337 [Kovrigina A.M. VE'B-pozitivnye limfoproliferativnye zabolovaniya: Novaya koncepciya i differentsial'naya diagnostika (Obzor literatury i otchety o sluchayah) // Klinicheskaya onkogematologiya. – 2018. – №11(4). – С. 326-337 (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/veb-polozhitelnye-limfoproliferativnye-zabolovaniya-novaya-kontseptsiya-differentsial'naya-diagnostika-obzor-literatury-i>; <https://bloodjournal.ru/>
3. Вершинина М.Г. Оптимизация дифференциальной диагностики опухолей из зрелых В- и Т-клеток методом проточной цитометрии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.10, 14.03.09. – СПб, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени СМ. Кирова» МО РФ, 2011 [Vershinina M.G. Optimizatsiya differentsial'noj diagnostiki opuxolej iz zrelykh V- i T-kletok metodom protocnoy citometrii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.03.10, 14.03.09. – SPb, FGVOU VPO «Voенно-medicinskaya akademiya imeni SM. Kirova» MO RF, 2011 (in Russ.). <https://www.disscat.com/content/optimizatsiya-differentsialnoi-diagnostiki-opukholei-iz-zrelykh-v-i-t-kletok-metodom-protoc>;
4. Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Загоскина Т.П. Интерпретация результатов иммунофенотипирования при диагностике лимфолипролиферативного заболевания с учетом иммунофенотипического счета // Клини. Лаб. Диагностика. – 2013. – № 2. – С.30-33 [Isaeva N.V., Zajceva G.A., Zagoskina T.P. Interpretatsiya rezul'tatov immunofenotipirovaniya pri diagnostike limfoproliferativnogo zabolovaniya s uchetom immunofenotipicheskogo scheta // Klin. Lab. Diagnost. – 2013. – № 2. – С.30-33 (in Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/interpretatsiya-rezultatov-immunofenotipirovaniya-pri-diagnostike-limfoproliferativnogo-zabolovaniya-s-uchetom>;

5. Миролюбова Ю.В., Стадник Е.А., Никулина Т.С., Стругов В.В., Андреева Т.О., Вирц Ю.В., Грозов Р.В., Зарицкий А.Ю. Роль поверхностного маркера cd200 в дифференциальной диагностике злокачественных В-клеточных лимфопротеративных заболеваний // Клиническая онкогематология. – 2017. – Т. 10, №2. – С. 169-175 [Mirolyubova Yu.V., Stadnik E.A., Nikulina T.S., Strugov V.V., Andreeva T.O., Virc Yu.V., Grozov R.V., Zarickij A.Yu. Rol' poverhnostnogo markera cd200v differentsialnoy diagnostike zlokachestvennykh V-kletochnykh limfoproliferativnykh zabolovaniy // Klinicheskaya onkogematologiya. – 2017. – Т. 10, №2. – С. 169-175 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-poverhnostnogo-markera-cd200-v-differentsialnoy-diagnostike-zlokachestvennykh-v-kletochnykh-limfoproliferativnykh-zabolevaniy>;

6. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Проточная цитометрия как современный метод анализа в биологии и медицине // Мед. Иммунол. – 2007. – Т. 9, № 4-5. – С. 373-378 [Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Protochnaya citometriya kak sovremennyy metod analiza v biologii i medicine // Med. Immunol. – 2007. – Т. 9, № 4-5. – С. 373-378 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/protochnaya-tsitometriya-kak-sovremennyy-metod-analiza-v-biologii-i-medsine-viewer>;

7. Чуксина Ю.Ю., Катаева Е.В., Митина Т.А. Особенности иммунофенотипической диагностики В-клеточных лимфопротеративных заболеваний методом проточной цитометрии // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101, №1. – С. 145-152 [Chuksina Yu.Yu., Kataeva E.V., Mitina T.A. Osobennosti immunofenotipicheskoy diagnostiki V kletochnykh limfoproliferativnykh zabolovaniy metodom protochnoy citometrii // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. – 2020. – Т. 101, №1. – С. 145-152 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-immunofenotipicheskoy-diagnostiki-v-kletochnykh-limfoproliferativnykh-zabolevaniy-metodom-protochnoy-tsitometrii>;

8. Габбасова С. Т., Кайдарова Д.Р., Каракулов Р.К., Джазылтаева А.С. Особенности эпидемиологии лимфомы Ходжкина. Текущая эпидемиологическая ситуация по регионам Казахстана // Вестник КазНМУ. – 2019г. – №2. – С. 332-336 [Gabbasova S. T., Kajdarova D.R., Karakulov R.K., Dzhazyltaeva A.S. Osobennosti e'pidemiologii limfomy Hodzhkina. Tekushchaya e'pidemiologicheskaya situatsiya po regionam Kazaxstana // Vestnik KazNMU. – 2019g. – №2. – С. 332-336 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-limfom-v-kazahstane-otlichitelnye-cherty-epidemiologii-limfomy-hodzhkina>;

9. Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК (РЦРЗ). Индолентные В-клеточные лимфомы у взрослых. Версия: Клинические протоколы МЗ РК. – 2016 [Respublikanskiy centr razvitiya zdavoohraneniya MZ RK (RCRZ). Indolentnye V-kletochnye limfomy u vzroslykh. Versiya: Klinicheskie protokoly MZ RK. – 2016 (in Russ.)]. <http://www.kazmuno.kz/upload/medialibrary/1.pdf> https://diseases.medelement.com/disease/индолентные-в-клеточные-лимфомы-у-взрослых/14981#_ftnref1;

10. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Об утверждении клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»: утв. 6 июля 2018 года, N 60 [Postanovlenie Ministerstva zdavoohraneniya Respubliki Belarus'. Ob utverzhenii klinicheskogo protokola «Algoritmy diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy»: utv. 6 iyulya 2018 goda, N 60 (in Russ.)]. <https://npa.nitt.by/documents/W21833500p>.

11. Dong H.Y., Weisberger J., Liu Z., Tugulea S. Immunophenotypic analysis of CD103+B-lymphoproliferative disorders: hairy cell leukemia and its mimics // Am. J. Clin. Pathol. – 2009. – Vol. 131(4). – P. 586-595. <https://doi.org/10.1309/AJCP131YDUHFJKJU>;

12. Venkataraman G., Aguhar C., Kreitman R.J., Yuan C.M., Stetler-Stevenson M. Characteristic CD103 and CD123 expression pattern defines hairy cell leukemia: usefulness of CD123 and CD103 in the diagnosis of mature B-cell lymphoproliferative disorders // Am. J. Clin. Pathol. – 2011. – Vol. 136(4). – P. 625-630. <https://doi.org/10.1309/AJCPKUM9J4XCWUEU>;

13. Луговская С.А., Кисиличина Д.Г., Почтарь М.Е., Наумова Е.В., Никитин Е.А., Аль-Ради Л.С. Новые маркеры (CD160, CD200, LAIR-1) в диагностике В-клеточных лимфопротеративных заболеваний // Клиническая онкогематология. – 2013. – Т. 6, №1. – С. 45-52 [Lugovskaya S.A., Kisilichina D.G., Pochtar' M.E., Naumova E.V., Nikitin E.A., Al'-Radi L.S. Novye markery (CD160, CD200, LAIR-1) v diagnostike V-kletochnykh limfoproliferativnykh zabolovaniy // Klinicheskaya onkogematologiya. – 2013. – Т. 6, №1. – С. 45-52 (in Russ.)]. https://bloodjournal.ru/wp-content/uploads/2015/11/6-Stranitsy-iz-Onco_1_2013-6.pdf;

14. Jain D, Dorwal P, Gajendra S, Pande A, Mehra S, Sachdev R. CD5 positive hairy cell leukemia: A rare case report with brief review of literature. Cytometry B Clin Cytom. 2016 Sep;90(5):467-72. doi: 10.1002/cyto.b.21365. Epub 2016 Apr 30. PMID: 27129891. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21365>

15. Challagundla P., Medeiros L.J., Kanagal-Shamanna R., Miranda R.N., Jorgensen J.L. Differential Expression of CD200 in B-Cell Neoplasms by Flow Cytometry Can Assist in Diagnosis, Subclassification, and Bone Marrow Staging // Am. J. Clin. Pathol. – 2014. – Vol. 142(6). – P. 837-844. <https://doi.org/10.1309/ajcpbv9elxc0ecvl>;

16. Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L., Pileri S., Stein H., Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications // Blood. – 2011. – Vol. 117. – P. 5019-5032. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-293050>;

17. El Din Fouad N.B., Ibrahim N.Y., Abdel Aziz R.S., Ibrahim S.K. CD200 Expression in Diagnostic and Prognostic Assessment of Mature B Cell Lymphoproliferative Neoplasms // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2018. – Vol. 19(12). – P. 3383-3392. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.12.3383>;

18. Sorigue M., Magnano L., Miljkovic M.D., Nieto-Moragas J., Santos-Gomez M., Villamor N., Junca J., Morales-Indiano C. Positive predictive value of CD200 positivity in the differential diagnosis of chronic lymphocytic leukemia // Cytometry B. Clin. Cytom. – 2020. – Vol. 98(5). – P. 441-448. <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21849>;

19. Arlindo E.M., Marcondes N.A., Fernandes F.B., Faulhaber G.A.M. Quantitative flow cytometric evaluation of CD200, CD123, CD43 and CD52 as a tool for the differential diagnosis of mature B-cell neoplasms // Rev. Bras. Hematol. Hemoter. – 2017. – Vol. 39(3). – P. 252-258. <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.05.002>;

20. Hu Z., Sun Y., Schlette E.J., Tang G., Li S., Xu J., Yin C.C., Young K.H., Patel K.P., Miranda R.N., Goswami M., Wang M., Jorgensen J.L., Medeiros L.J., Wang S.A. CD200 expression in mantle cell lymphoma identifies a unique subgroup of patients with frequent IGHV mutations, absence of SOX11 expression, and an indolent clinical course // Mod. Pathol. – 2018. – Vol. 31(2). – P. 327-336. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.135>.

ТҰЖЫРЫМ

CD 200, CD103, CD11c ДИФФЕРЕНЦИАЛДЫ МАРКЕРЛЕРІНІҢ АҒЫНДЫҚ ЦИТОМЕТРИЯ АРҚЫЛЫ СОЗЫЛМАЛЫ В-ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВТІ АУРУЛАРДЫ ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

К.В. Бақтықұлова¹, С.С. Құрманғалиева¹, В.А. Тойманова¹, Х.И. Құдабаева¹, Е.Ш. Базарғалиев¹, Н.С. Сағындықова¹

¹КеАҚ «Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті ҚР», Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Мультипараметрлік ағынды цитофлуориметрия көмегімен иммунофенотиптеуді жүргізу созылмалы В-лимфопротеративті аурулардың (ЛПЗ) классикалық нұсқаларын саралауға мүмкіндік береді. Алайда, түсіндіруге қиын типтік жағдайлар бар, бұл жаңа дифференциалды маркерлерді іздеуге себеп болды.

Мақсаты: түпкі жасушалы лейкоздың, мантия аймағындағы лимфоманың және көкбауырдың маргиналды аймағының лимфомасының дифференциалды диагностикасындағы CD200, CD103, CD11c моноклоналды маркерлерінің диагностикалық маңыздылығын талдау.

Әдістері: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, CyberLeninka және eLibrary электрондық кітапханасында Ғылыми жарияланымдардың және мамандандырылған іздеу жүйелерінің мынадай дерекқорларын пайдалана отырып, 10 жылда іздеу тереңдігіне қол жеткізуге болатын мақалалар зерделенді. Нәтижесінде 30 әдеби дереккөз анықталды, оның ішінде 8 жарияланым осы мақаланың аналитикалық материалының негізі болды. Қосу критерийлері: а, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-тал-

даулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. Ерекшелік критерийлері: қысқа хабарламалар, жарнамалық мақалалар түріндегі сарапшылардың пікірі.

Нәтижелер: Ағындық цитометрия әдісімен В-жасушалық ЛПЗ иммунофенотиптік диагностикасы кезінде кейбір дәстүрлі маркерлердің ақпараттылығының әртүрлі дәрежесі анықталды; CD200 және CD103, CD11c қосымша дифференциалды маркерлерді пайдалану лимфоидты элементтердің бастапқы иммунофенотиптік және морфологиялық сипаттамалары бар В-жасушалық ЛПЗ әртүрлі нұсқалары арасындағы дифференциалды диагностика кезінде олардың жоғары ақпараттылығын көрсетті.

Қорытынды: Таңдалған жұмыстарды талдау созылмалы В-лимфопрولیферативті аурулар дифференциалды диагностикалау үшін көп параметрлі панельді жетілдіру қажеттілігі туралы қорытынды жасауға негіз береді.

Түйінді сөздер: CD200, CD103, CD11c, ағынды цитометрия, созылмалы лимфолейкоз, түкті жасушалы лейкоз, көкбауырдың шеткі аймағының лимфомасы, көкбауырдың мантия аймағының лимфомасы.

ABSTRACT

THE ROLE OF DIFFERENTIAL MARKERS CD 200, CD103, CD11C IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC B-LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES BY FLOW CYTOMETRY: A LITERATURE REVIEW

K. V. Baktikulova¹, S. S. Kurmangalieva¹, V. A. Toymanova¹, Kh. I. Kudabaeva¹, E. Sh. Bazargaliev¹, N. S. Sagindykova¹

¹NJSC "West Kazakhstan Medical University named after. Marat Ospanov", Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Immunophenotyping with multiparameter flow cytofluorimetry allows differentiating classical variants of chronic B-lymphoproliferative diseases. However, some atypical conditions are hard to interpret; they gave rise to the search for new differential markers.

The study aimed to analyze the predictive value of monoclonal markers CD200, CD103, and CD11c in differential diagnostics of hairy cell leukemia, splenic marginal zone lymphoma, and splenic mantle zone lymphoma.

Methods: We studied open access articles with a search depth of 10 years using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, Cyberleninka, and the eLIBRARY electronic library. As a result, 30 literary sources were identified, of which eight publications were the basis of the analytical material for this article. Inclusion criteria: Evidence level A, B publications; meta-analyses, systematic reviews, cohort, and cross-sectional studies. Exclusion criteria: expert opinion in the form of short messages or promotional articles.

Results: We revealed a different degree of informativeness of some traditional markers in immunophenotypic diagnostics of B-cell lymphoproliferative diseases by flow cytometry; the use of additional differential markers CD200, CD103, and CD11c showed their high informativeness in differential diagnostics between different variants of B-cell lymphoproliferative diseases with initial immunophenotypic and morphological characteristics of lymphoid elements.

Conclusion: Analysis of the selected publications gives grounds to improve the multiparametric panel for differential diagnostics of chronic B-lymphoproliferative diseases.

Keywords: CD200, CD103, CD11c, flow cytometry, chronic lymphocytic leukemia, hairy cell leukemia, splenic marginal zone lymphoma, splenic mantle zone lymphoma.

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

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена в рамках клинических исследований в кабинете трансфузиологии Медицинского Центра НАО «Западно-Казахстанский Медицинский Университет имени Марата Оспанова», г. Актобе, п. Жанаконьс 8., Республика Казахстан.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Курмангалиева С.С., Бактикулова К.В.; научный дизайн – Базаргалиев Е.Ш., Кудабеева Х.И.; исполнение заявленного научного исследования – Бактикулова К.В., Сагиндыкова Н.С., Тойманова В.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Курмангалиева С.С., Бактикулова К.В.; создание научной статьи – Курмангалиева С.С., Бактикулова К.В.

Информация об авторах:

Бактикулова К.В. (корреспондирующий автор) – магистрант каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, 030019, ул. Маресьева 68, Республика Казахстан;

Курмангалиева С.С. – к.м.н., руководитель каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

Тойманова В.А. – заведующий кабинета трансфузиологии, Медицинский Центр НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

Кудабеева Х.И. – к.м.н., ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней №1 НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

Базаргалиев Е.Ш. – руководитель кафедры внутренних болезней №1 НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан;

Сагиндыкова Н.С. – врач-гематолог отделение гематологии, Медицинский Центр НАО «Западно-Казахстанский Медицинский университет им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан.

МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚЫЗМЕТКЕРЛЕР АРАСЫНДАҒЫ ЭМОЦИОНАЛДЫ ЖАНУ СИНДРОМЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Ж.М. ЖҰМАНБАЕВА¹, А.С. ҚРЫҚПАЕВА¹, А.С. СЕРІКБАЕВ¹, Н.С. РАХМАТУЛЛИНА¹,
Г.Т. АЙТМУРЗИНОВА¹, А.А. СЕЙІТҚАБЫЛОВ¹

¹«Семей медицина университеті» Коммерциялық емес акционерлік қоғам, Семей, Қазақстан Республикасы

ТҰЖЫРЫМ

Өзектілігі: Медициналық қызметкерлердегі эмоционалды жану синдромы денсаулық сақтаудың өзекті тақырыбы болып табылады, себебі аталған жағдай науқастың медициналық қызметпен қанағаттануына, яғни, емдеу мен күтім үрдісіне тікелей әсер етіп, жалпы медицина қызметкерлерінің психологиялық жай-күйіне зиян тигізуі мүмкін. Эмоционалды жану синдромы өзінің сипатына орай осы синдромның таралуына тікелей әсер етуі мүмкін бірқатар қауіп факторларын қамтиды. Осылайша, медициналық қызметкерлердің психологиялық жағдайы және эмоционалды жану синдромының алдын-алу денсаулық сақтаудың маңызды аспектісі болып табылады.

Мақсаты: Медициналық қызметкерлердегі эмоционалды жану синдромының таралуы, қауіп факторлары, профилактикасы бойынша әдебиеттерге шолу жасау.

Әдістері: PubMed, Cochrane Library, Medscape, CINAHL, Google Scholar іздеу жүйелерінде, e-Library.ru, Cyber Leninka сияқты электронды кітапханаларда ғылыми жұмыстар бойынша іздеу жүргізілді. Енгізілген материалдарға қойылған критерийлер: іздеу тереңдігі 10 жыл (2012-2022), түпнұсқа мақалалар, әдеби шолулар, мета-анализдер мен жүйелік шолулар, қолжетімді ашық және толық мәтінді, ағылшын және орыс тіліндегі мақалалар. Енгізілмеген материалдардың критерийлері: іздеу критерийлеріне сәйкес келмейтін және құрылымына нақты емес ақпарат пен қорытындыны қосқан төмен сапалы мақалалар, баяндамалар, тезистер мен газет мақалалары. Іздеу нәтижесінде аталған тақырып бойынша 46 мақала енгізілді.

Нәтижелер: Әдебиеттерге шолу бізге медициналық қызметкерлер арасында эмоционалды жану синдромының жыл сайын кең ауқымға ие болатындығын және алдын-алудың сапалы әдістерін қажет ететіндігін анықтауға мүмкіндік берді.

Қорытынды: Әдеби шолу нәтижесі, медициналық қызметкерлер арасындағы эмоционалды жану синдромы мәселесі әлемдік сипатқа ие екенін және денсаулық сақтау жүйесінің назар аударарлық проблемалардың біріне айналғанын анықтауға мүмкіндік берді. Қауіп факторлары жағынан кәсіби факторлар басты орында, ал әлеуметтік, физиологиялық және т.б. факторлар екіншілік сипатқа ие екендігі анықталды. Біз зерттеген шетелдік және отандық дереккөздерде ЭЖС-ның алдын алу шаралары және мәселені болдырмаудағы олардың тиімділігі жеткіліксіз зерттелген.

Түйін сөздер: эмоционалды жану синдромы, медициналық қызметкерлер, эмоционалды жанудың таралуы, эмоционалды жанудың қауіп факторлары, профилактикасы.

Кіріспе: Эмоционалды жану синдромы (ЭЖС)-бұл орташа қарқындылықтағы кәсіби күйзелістердің ұзақ мерзімді әсерінен пайда болатын ағзаның реакциясы. Аталған синдромның таралу деңгейінің жыл сайын артуына байланысты 2019 жылғы 28 мамырда Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) аурулардың халықаралық классификациясында эмоционалды жануды «кәсіби құбылыс» деп жариялады. (АХК-11) 11-ші қайта қарау кезінде эмоционалды жану «жұмыс орнындағы созылмалы күйзеліс» нәтижесінде пайда болатын синдром деп сипатталды. Синдром Маслач синдромына ұқсас үш өлшемді синдром ретінде сипатталған. Оның ішінде сарқылу сезімі немесе күш-қуаттың сарқылуы, адамнан ақыл-ой қашықтығының артуы және кәсіби тиімділіктің төмендеуі анықталған (ДДҰ, 2019) [1, 2]. Эмоционалды жану синдромы негізінен эмоционалды, психикалық сарқылу, физикалық шаршау, тұлғалық шеттетілу және жұмыспен қанағаттанудың төмендеуі белгілерімен көрінеді.

Кездесетін мамандықтардың арасында эмоционалды жану синдромы (жұмысшылардың 30-дан 90%-на дейін) медицина қызметкерлері, мұғалімдер, психологтар және құқық қорғау органдарының әлеуметтік қызметкерлерінде жиі кездесетінін атап өткен жөн. Соңғы жылдарда жану синдромы медицина қызметкерлері

арасында жиі мойындалуда және денсаулық сақтау саласындағы зерттеулер мен сапа агенттігінің болжамы бойынша жану синдромы болашақта мейірбикелердің 10-70%-ына және дәрігерлердің 30-50%-ына, сонымен қатар медбикелер мен дәрігерлердің көмекшілеріне де әсер етуі мүмкін деп санайды. Психиатриялық бөлімшелердегі мейірбикелер арасында ЭЖС белгілері 62,9%-да кездеседі [3].

Мамандыққа байланысты дәрігерлердегі эмоционалды жану синдромының әртүрлі кезеңдерінің ағымын талдау И.А. Бердяева мен Л.Н. Войттың жұмысында көрсетілген. ЭЖС фазаларының айқындылығының ең жоғары көрсеткіштері онколог-дәрігерлер тобында байқалады. Сонымен қатар, бұл топ әр фаза белгілерінің жалпы санында көшбасшы болып табылады. Екінші орынды психиатр-дәрігерлер алады [4].

Кейбір авторлардың зерттеулерінде, дәрігерлердің басқа бөлім қызметкерлеріне қарағанда эмоционалды жану симптомдарын жиі сезінетінін көруге болады (37,9% қарсы 27,8%). Медициналық қызметкерлердің көп бөлігі өздерінің жұмысына және жеке өміріне наразы (40,2% қарсы 23,2%). Басқа мамандықтарға қарағанда, медициналық жану қазіргі уақытта эпидемия деңгейіне жетті. Осыған орай, Португалияда ұлттық жоба аясында 2011-2013 жылдар аралығында медицина ма-

мандарының 21,6%-ы орта деңгейдегі жануды, 47,8%-ы оның жоғары деңгейін көрсетті. Бұл жағдайдың салдары медициналық көмек көрсету сапасының едәуір төмендеуімен қатар жүреді және денсаулық сақтау жүйесінің өміршеңдігін нашарлатады [5, 6]. Н. Мухрен зерттеулерінде мейірбикелер эмоционалды жану қаупінің жоғары тобын көрсетеді [7].

Н. Pavelkova және т.б. авторлардың айтуынша, өлім құшатын пациенттермен жұмыс істеу эмоционалды жану қаупін одан әрі тудырады, әсіресе бұған дәлел ретінде хоспистердегі мейірбикелердің орны алғаш рет эмоционалды жану синдромына назар аудартқаны белгілі. Паллиативті көмек саласындағы медицина қызметкерлері қайғы-қасірет, өмірдің тез өтуімен, бос күрес және дәрменсіздікпен жиі кездесетіндіктен оларға үнемі үлкен талаптар қойылады [8].

Онкологиялық мейірбикелер де үнемі қатты күйзеліске ұшырайды, сондықтан олар басқа бөлімдердегі медбикелерге қарағанда қатты шаршау мен жанашырлықтан туған жануды көбірек сезінуі мүмкін [9, 10].

Y.Y. Zhang және бірлескен авторлардың мета-талдауы неврология, психиатрия, гинекология, онкология сияқты әртүрлі бөлімдерде жұмыс істейтін мейірбикелерде эмоционалды жану синдромының таралуын көрсетеді, олардың эмоционалды жану деңгейі 58,6% құрайды [11].

X.C. Zhang және бірлескен авторлар жүргізген қытай реанимациялық мейірбикелерінің жануын зерттеу нәтижелері аталған мейірбикелердің 16%-ы барлық үш өлшемде жанудың жоғары деңгейіне ие екенін көрсетті. Жанудың ең жоғары деңгейі эмоционалды сарқылу болып табылады [12].

Паллиативті көмек көрсететін медицина қызметкерлерінің әртүрлі кіші топтарындағы эмоционалды жанудың таралуындағы айырмашылыққа келетін болсақ, M.Y.H. Koh және тағы басқа бірлескен авторлардың зерттеуінде, мейірбикелер эмоционалды сарқылудың (19,5%) және деперсонализацияның (8,2%) жоғары деңгейіне ие болды, аталған жағдай мейірбикелердің наұқастың соңғы өмір сүру күндерінде, олармен көп уақыт өткізуіне байланысты болуы мүмкін. Дәрігерлердің басқа кіші топтармен салыстырғанда жеке жетістіктер деңгейі төмен (41,2%). Алайда, әлеуметтік қызметкерлер арасында жанудың таралуы жоғары (27%) [13].

Мақсаты: Медициналық қызметкерлердегі эмоционалды жану синдромының таралуы, қауіп факторлары, профилактикасы бойынша әдебиеттерге шолу жасау.

Материалдар мен әдістер: PubMed, Cochrane Library, Medscape, CINAHL, Google Scholar іздеу жүйелерінде, e-Library.ru, CyberLeninka сияқты электронды кітапханаларда ғылыми жұмыстар бойынша іздеу жүргізілді. Енгізілген материалдарға қойылған критерийлер: іздеу тереңдігі 10 жыл (2012-2022), түпнұсқа мақалалар, әдеби шолулар, мета-анализдер мен жүйелік шолулар, қолжетімді ашық және толық мәтінді, ағылшын және орыс тіліндегі мақалалар. Зерттеулер мынандай түйінді сөздер бойынша жүргізілді: эмоционалды жану синдромы, медициналық қызметкерлер, эмоционалды жанудың таралуы, эмоционалды жанудың қауіп факторлары, профилактикасы. Енгізілмеген материалдардың критерийлері: іздеу критерийлеріне сәйкес келмейтін және құрылымына нақты емес ақпарат пен қорытындыны қосқан төмен сапалы мақалалар, баяндамалар, тезистер мен газет мақалалары. Із-

деу нәтижесінде аталған тақырып бойынша 46 мақала енгізілді.

Нәтижелері:

Эмоционалды жану синдромының этиологиясы және дамуына әсер ететін қауіп факторлары

T.D. Shanafelt және бірлескен авторлар зерттеулеріндегі негізгі кәсіби фактор ретінде шамадан тыс жұмыс жүктемесі сипатталады (мысалы, ұзақ жұмыс күні, жиі түнгі шақырулар және жоғары жұмыс қарқындылығы), жұмыс пен үй арасындағы қақтығыстар, әріптестер жағынан қолдаудың жоғалуы және бақылаудың, дербестіктің және жұмыс мағынасының нашарлауы - мұның бәрі дәрігерлер арасында жанумен байланысты болды [14].

G. Aronsson және оның әріптестері 1990-2013 жылдары Еуропада, Солтүстік Америкада, Австралияда және Жаңа Зеландияда жүргізілген талданған зерттеулерде еңбек жағдайлары мен жану белгілерінің дамуы арасындағы байланыстың жүйелі дәлелдерін анықтау мақсатында жиырма бес ғылыми жұмысқа жүйелі шолу жасады. Жоғары талаптар, жұмыс орнындағы төмен бақылау, жоғары жұмыс жүктемесі, төмен сыйақы және жұмыстың сенімсіздігі эмоционалды жану қаупін арттырады [15].

Жанашырлықтан шаршау көбінесе пациенттерге күтім жасау құны ретінде қарастырылады және медицина қызметкерлері проблемалы пациенттермен эмпатикалық өзара әрекеттесудің жоғары деңгейін талап ететін қайталанатын өзара әрекеттесулерге ұшыраған кезде, бұл оның нәтижесі болып саналады, дегенмен жанашырлықтан шаршау медицина қызметкерлерінің жанып кетуіне ықпал ететін маңызды фактор болуы мүмкін [16].

Атап айтқанда, хоспис мейірбикелері өздерінің қаза тұту сезімдерін елемей, сол уақытта қатерлі ісік аурулары мен олардың отбасыларына қолдау көрсетеді. Осы зерттеудің нәтижелері алдыңғы зерттеулердің нәтижелеріне сәйкес келді, аталған зерттеуде 40 жас және одан асқан қатерлі ісік ауруымен ауыратын науқастарға күтім көрсететін Қытайдың онколог мейірбикелері арасындағы күйзелістің жоғарылауы шаршау мен жану синдромының мейірбике ісінің көп жылдық тәжірибесімен байланысты екенін көрсетті. Бұл зерттеу онкологиялық науқастарға күтім жасайтын клиникалық мейірбикелердің күйзелістері олардың өмір сүру сапасын жақсарту үшін медициналық білімі мен тәжірибесінен бөлек басқаруды қажет ететін фактор болып табылады деп болжайды [10, 17-18].

Эмоционалды жанумен байланысты негізгі фактор – электронды медициналық карта. Бұл технология мен медициналық ақпарат алмасу интерфейстері медициналық көмектің сапасын жақсартып, жоғары сапалы медициналық көмек көрсетуді қабылдауды арттырғанымен, бұл технологиялар кәсіби наразылықтың туындауына ықпал етті. Уақыт шектеулері, технологияның жеткізуші мен пациенттің қарым-қатынасына әсері, осы жүйелерді енгізуге байланысты клиникалық құжаттаманың жұмысының және сапасының нашарлауына әсері фрустрация мен эмоционалды жануға ықпал етеді [19]. Расында да, пациентпен өзара әрекеттесуге жұмсалған әрбір сағат үшін дәрігер қосымша бір сағаттан екі сағатқа дейін жұмыс барысы туралы жазбалар (күнделіктер) жасап, зертханалық зерттеулерді тағайындап, дәрі-дәрмектерді жазып, нәтижелерді қосымша өтемақысыз талдап отырады. Сонымен қатар, мұндай жұмыс стилі мамандықтың гуманистік бағытының төмендеуіне әкеледі және науқас адамға назар аударуға негізделген

дәрігер кәсібінің құндылықтары мен мәніне қайшы келеді. Бұл өз кезегінде жұмыстан жалпы қанағаттанушылықты төмендетеді [20, 21].

Американдық дәрігерлер арасында эмоционалды жанудың маңызды қосымша факторы қаржылық фактор болып табылады — дәрігер мамандығын оқу үшін болашақ медициналық қызметкерлер несие алып, үлкен қарыз төлеу қажеттілігімен қақтығысады, өйткені соңғысы өте қымбат болып табылады. Ресейлік дәрігерлер үшін қаржы факторы көптеген аймақтарда ұзақ және өте күрделі мамандықты оқытумен және төмен жалақымен байланысты [22].

T.D. Shanafelt және бірлескен авторлармен жүргізілген 2014 жылғы зерттеулерінде себептер мен қауіп факторлары келесі санаттарға бөлінеді: 1) демографиялық 2) кәсіби 3) жұмыс пен жеке өмір арасындағы тепе-теңдік. Демографиялық факторларға қатысты жұмыс пен жеке өмір арасындағы тепе-теңдік санатына жалғыз тұру және отбасылық проблемалардың болуы жатады [23]. 2017 жылғы, T.D. Shanafelt және бірлескен авторлар мынадай факторларды бөліп көрсетеді: үстеме жұмыс, құжаттық жұмысқа жұмсалатын артық уақыт, пациенттермен немесе олардың туыстарымен байланысты күйзелістік жағдайлар [24]. Жану белгілері бар көптеген медицина қызметкерлері бос уақытында үйде құжаттарды толтырумен айналысқаны атап өтілді [25].

A.A. Силкина және бірлескен авторлардың зерттеуі барысында эмоционалды жанудың тағы бір факторы анықталды, олар медицина қызметкерлерінің жынысы болып табылады. Әдетте, әйел хирургтары ер хирургтарға қарағанда эмоционалды жану синдромына көбірек бейім, ал гинекологтарда бұл синдром осы мамандықтағы әйелдерге қарағанда ерлерде жиі кездеседі [26].

Medscape-тің жыл сайынғы «Medscape-тің дәрігерлердің эмоционалды жану синдромы және 2021 жылға арналған өзін-өзі қол жұмсау туралы Ұлттық есебі» зерттеуінде де сауалнама нәтижелері жарияланды, онда ер адамдарға қарағанда әйелдер эмоционалды жану синдромына көбірек ұшырайтындығы анықталды. Әйелдер жылдар бойы ер адамдарға қарағанда эмоционалды жанудың жоғары пайызын қамтығаны орын алуда, бірақ биылғы жылы айырмашылық әдеттегіден көп болды. Ерлерде бұл көрсеткіштер 36%-ға, ал әйелдерде 51%-ға жетті. (Ең аз айырмашылық біздің 2013 жылғы есебімізде байқалды, онда ерлердің 37%-ы және әйелдердің 45%-ы эмоционалды жануға душар болды деп мәлімдеді.) Бұл COVID-19 кезінде медициналық қызметкерлерге түскен қысыммен тығыз байланысты [27].

Аталған себептер мен қауіп факторлары медициналық қызметкерлердің эмоционалды жағдайына ғана әсер етпей, қоршаған ортаның барлық деңгейлеріне өз салдарын тигізеді. Сондықтан да, аталған синдромның алдын алу шараларын, емін сәтті қолдану үшін жоғарыда айтылған себептерге және қауіп факторларына мұқият назар аудару керек.

ЭЖС симптомдары және салдары. Эмоционалды жану синдромы бұл адамның жұмыс істеуінің барлық деңгейлеріне – жеке-психологиялық, әлеуметтік-психологиялық және ұйымдастырушылық – таралып, кәсіби тиімділік, жұмысқа қанағаттану және «кәсіби емес» өмір көрсеткіштеріне теріс әсер ететін зиянды синдромдар тобына жатады. Адамның мінез-құлқында бұл синдром жанжалдың, ашушаңдылықтың, агрессивтіліктің, айқай-шудың жоғарылауында немесе, керісінше, немқұрайлылықтың, суықтылықтың, ен-

жарлықтың көріністерімен сипатталады. Бұл әсіресе дәрігерлік тапсырманы орындау үшін қауіпті болып саналады. Жекелеген зерттеулер бойынша дәрігерлердің 50-70%-ында эмоционалды жану синдромының фазаларының бірі қалыптасқан, бұл ретте аталған фаза дәрігерлердің 10%-ында қалыптасу сатысында, респонденттердің тек 20%-ында ғана ЭЖС белгілері анықталған жоқ [4, 28].

Көптеген зерттеулер көрсеткендей, көптеген дәрігерлер эмоционалды түрде көп жұмыс істеген жылдар ішінде мазасыздық, депрессияға бейімділік, психосоматикалық бұзылулар, алкогольге пайда болған құмарлық сияқты белгілерді жоғарылатады [29].

Интеллектуалды күйдегі өзгерістер жұмыстағы жаңа теориялар мен идеяларға қызығушылықтың төмендеуімен, проблемаларды шешудегі балама тәсілдермен, зерігумен, жабырқаумен, немқұрайлылықпен, өмірге деген талғам мен қызығушылықтың төмендеуімен көрінеді; шығармашылық көзқарасқа қарағанда стандартты шаблондарға, тәртіпке көбірек артықшылық беру, жаңашылдыққа деген цинизм немесе немқұрайлылық, даму эксперименттеріне қатысудан бас тарту – тренингтер, білім беру; жұмысты ресми түрде орындау. Сонымен қатар, әлеуметтік белгілер: әлеуметтік белсенділіктің төмендігі; бос уақытқа, хоббиге деген қызығушылықтың төмендеуі, әлеуметтік байланыстар жұмыспен шектеледі, жұмыста және үйде нашар қарым-қатынас, оқшаулану сезімі, басқа адамдар жағынан түсінбестік және оларды түсінбеу; отбасы, достар, әріптестер тарапынан қолдаудың болмауы [30].

Эмоционалды жану синдромының белгілері қызметкерлердің жеке басының әл-ауқатына әсер етіп қана қоймайды, сонымен қатар денсаулық сақтау жүйесіне үлкен зиян келтіреді, бұл әсіресе пациенттерге сапалы күтім жасаудың төмендеуіне және қателіктер қаупінің жоғарылауына байланысты. Сонымен қатар, медициналық ұйымдарда жұмысқа шықпау санының өсуіне және жұмыстан кетуге деген ниеттің артуына байланысты эмоционалды жанудан зардап шегеді, бұл қызметкерлердің жетіспеуіне және қалған адамдарға қосымша жүктемеге әкеледі. Медициналық қызметкерлердің жетіспеушілігі макро деңгейде өсуде, ал халықтың қартаюына байланысты денсаулық сақтау саласына сұраныс артуы мүмкін деп болжануда. Медициналық қызметкерлерді жұмыстан шығару қазіргі уақытта жүргізілмейді, себебі аталған тараптан кадрлардың жетіспеушілігін қамтамасыз ету мүмкін болып табылмайды [31, 32].

Эмоционалды жануға байланысты консервативті емнің бағасы жылына бір дәрігерге 5000-10000 доллардан асады, алайда, бұл жанама факторлардың қосымша шығындарына байланысты нақты көрсеткіш әлдеқайда жоғары [33].

Кәсіби жану әр түрлі аурулардың медициналық қызметкерлерде дамуымен байланысты. Оның ішінде ең алдымен жүрек-тамыр, эндокриндік және асқазан-ішек жүйесі ауруларының даму қаупімен тығыз байланысты [34]. Қызметкердің кәсіби жануының болуы миокард инфарктісі мен жүректің ишемиялық ауруының қаупін едәуір арттыратыны атап өтілді. Егер пациент қан қысымының, холестериннің мәндерін бақыласа және темекі шегуден бас тартса да, миокард инфарктісімен аурудың қаупі жоғары болып табылады [35].

Мedscape 2021 жылы дәрігерлердің 29-дан астам медициналық мамандықтар бойынша жануы мен өзін-

өзі қол жұмсауы туралы Ұлттық есеп жариялады. Сауалнамадан дәрігерлердің 13%-ы «өзіне-өзі қол жұмсау туралы ойлап, бірақ өзін-өзі өлтіруге тырыспады», дәрігерлердің 1%-ы «өз-өзіне қол жұмсауға тырысты», 5%-ы «бұл сұраққа жауап бермеуді таңдады»деп анықталды. Жыл сайын 300-ге жуық дәрігер өз-өзіне қол жұмсайды деген болжам бар. 2018 жылы өзіне - өзі қол жұмсау Америка Құрама Штаттарындағы халық арасындағы өлімнің оныншы себебі болды [27].

Эмоционалды жануды ауырлататын тағы бір фактор-бұл әртүрлі қорқыныштарға байланысты көмек сұраудағы қиындықтар (сотталу және стигматизация, лицензиядан айырылу), бұл өз кезегінде өзін -өзі емдеу және алкоголь мен психоактивті заттарды қолдану түрінде адекватсыз іс - әрекеттерге әкеледі. Ішімдікке салынған дәрігерлердің пайызы жалпы халыққа қарағанда жоғары, көбінесе бұл проблема әйел дәрігерлерде байқалады. Америка Құрама Штаттарында жыл сайын 400-ге жуық дәрігер өзіне - өзі қол жұмсайды, бұл жалпы популяциядағы қауіп-қатерден асып түседі, студенттер мен резидентурада оқитындар үшін де аталған іс - әрекет жиі кездеседі [21].

Эмоционалды жану синдромының профилактикасы.

Көптеген зерттеулерде медицина қызметкерлерінің эмоционалды жану синдромын төмендетуге ықпал ететін араласулардың көпшілігі екі санатқа бөлінеді: жеке бағытталған және құрылымдық немесе ұйымдастырушылық араласулар. С.Р. West және т.б. зерттеу нәтижелері жеке бағытталған және құрылымдық немесе ұйымдастырушылық араласулар дәрігердің эмоционалды жануын азайта алатындығын растайды [6].

М. Panagioti және бірлескен авторлар зерттеуінде ұйымға бағытталған араласулар санаты аясында, жұмыс жүктемесіне байланысты қарапайым араласуды бағалайтын 5 зерттеу бөлінді, олар сағаттық ауысымдардың кестесін өзгертуге және жұмыс жүктемесін азайтуға бағытталған. Тек 3 зерттеуде ұйымға бағытталған кең ауқымды іс-шаралар, соның ішінде топтық жұмыс пен көшбасшылықты жақсарту үшін талқылаудың орын алуы, құрылымдық өзгерістер және дәрігердің араласуының элементтері, мысалы, қарым-қатынас дағдылары мен зейінділікке үйрету шаралары. Бұл мета-анализ дәрігерлердің араласуы жанудың аздап төмендеуімен байланысты екенін көрсетті. Ұйымдастыруға бағытталған араласулар дәрігердің араласуымен салыстырғанда емдеудің жоғары әсерлерімен байланысты болды [36].

T.D. Shanafelt және т.б. авторлардың зерттеулерінде ұйымдастырушылық араласуға бағытталған 9 негізгі стратегия көрсетілді. Өз зерттеулерінде олар эмоционалды жануды азайтуға және қатысуға ықпал етуге бағытталған ұйым деңгейіндегі стратегияларға аса назар аударады.

- Бірінші стратегия «мәселені мойындау және бағалау» сияқты әрекеттерді қамтиды.

- Екінші стратегия – көшбасшылықты күшін пайдалану.

- Үшінші стратегия «мақсатты іс-шараларды әзірлеу және іске асыруды» қамтиды.

- Төртінші стратегия-қоғамдастықты жұмыста дамыту.

- Бесінші стратегия «сыйақы мен ынталандыруды ұтымды пайдалануды» қамтиды.

- Алтыншы стратегия - «құндылықтарды келістіру және мәдениетті нығайту».

- Жетінші стратегия - «жұмыс пен өмірдің икемділігі мен интеграциясына ықпал ету».

- Сегізінші стратегия тұрақтылық пен өзіне-өзі көмек көрсету үшін ресурстар беру туралы айтылады.

- Соңында тоғызыншы стратегия бұл ұйымдық ғылымды насихаттау және қаржыландыру [37].

Кейбір деректерде саналы медитация, өзін-өзі тану жаттығулары, клиникалық тәжірибе туралы әңгімелер, алғыс сұхбаттар, дидактикалық материалдар және алғашқы медициналық көмек дәрігерлері туралы пікірталастардан тұратын қарқынды білім беру бағдарламасының нәтижелерін бағалады. Қатысушылар ақыл-ойдың, өздерінің жалпы көңіл-күйін, эмпатиясын (эмоционалды сарқылу), жеке жетістіктерінің жақсаруын курстың басынан 15 ай тұрақты уақытына дейін сақталғанын көрсетті [38]. Жұмыс орнындағы эмоционалды жануды алдын – алудың тағы бір әдісі-физикалық жаттығулар. J. Montero-Marín, S. Asún зерттеулері 10 минуттық үзілістер кезінде жасалатын жаттығулар мазасыздық пен шаршау белгілерін төмендететіні, медицина қызметкерлерінің психикалық және физикалық жағдайын жақсартатыны дәлелденді [39]. Жақында авторлардың медициналық қызметкерлерді қосатын зерттеуінде энергияны тұтынудың қажетті деңгейіне жету үшін аптасына 2 немесе 3 рет аэробика сабақтары өткізілді. Аэробты жаттығулар қатысушылардың эмоционалды сарқылуын едәуір төмендететіні, бірақ олардың деперсонализация деңгейін аз дәрежеде төмендететіні анықталды [40].

Эмоционалды жанудың ұқсас белгілері бар мейірбикелердің жануын алдын-алу үшін қолданылатын әдіс SMART-терапия әдісі, ол жұмыс орнындағы кәсіби жану және күйзеліс факторларын, сондай-ақ, мысалы, релаксация әдістерін қамтитын алдын-алу әдістерінің кешенін зерттеуді қамтиды. Нәтижесінде, кәсіби жану, мазасыздық, депрессияның төмендеуімен байқалатын бұл әдістің жоғары тиімділігі көрсетілді [41, 42].

С.В. Молчанова және т.б. авторлардың зерттеуінде эмоционалды жану синдромының алдын – алу әдістерінің бірі-арт-терапия. Терапияның бұл түрі ауызша терапия мен дәстүрлі кеңес беру формаларынан тұрақты түрде бас тартқан субъектілер үшін ең қолайлы болып таңдалды. Арт-белсенділік бірнеше сенсорлық жүйелерді (көру, сезімтал сезімталдық) қоса отырып, бар тәжірибені өңдеуге мүмкіндік береді және психикалық вегетативті бұзылулардың негізін құрайтын ойлау процестерін реттеуге ықпал етеді, когнитивтілікті арттырады, күшті күйзелістік және обсессивті тәжірибелерден арылуға және психиканың әртүрлі қорғаныс механизмдерінен (сублимация, алмастыру және т.б.) арылуға көмектеседі. Арт-терапиялық процесс адамға негізгі алаңдаушылықтың көзі болып табылатын өмірдің өткен жағымсыз тәжірибесін түсінуге мүмкіндік береді [43].

Сондай-ақ, жарияланған зерттеулердің нәтижелері бойынша, эмоционалды жану синдромы мәселесін шешудегі маңызды мәселе-жұмыс пен жеке өмір арасындағы тепе-теңдікті қалпына келтіру [30].

Отандық авторлардың зерттеулеріне келетін болсақ Р.И. Баянқұловтың зерттеулерінде де арт терапияның тиімділігін көрсетеді. Әсіресе, саз балшық, ермексаз сынды терапиялық әдістерді қолдану тиімді нәтижеге әкелетіні туралы анықтады. Аталған терапиялық әдіс қызметкерлерге өзін-өзі көрсету және өзін-өзі тану қабілетін дамыту арқылы адамның ішкі жағдайын үйлестіруге мүмкіндік беріп, адамның эмо-

ционалды жағдайының тұрақталуына септігін тигізеді. Сонымен қатар, автор зерттеуінде терапияның қосымша артықшылықтарын сипаттайды: дәрігердің жағдайын психологиялық диагностикалау; проблемадан алшақтау және оны сырт жағынан бақылап, шешу мүмкіндігі; проблемалық жағдайдың негізін тез арада анықтау және теріс жағдайды оң тәжірибеге тез өзгерту мүмкіндігі [44].

Сонымен қатар, Исхакова Э.В., Ержанова М.Ж авторлардың зерттеулерінде де эмоционалды жану синдромының жалпыға ортақ алдын алу шаралары айтылған. Авторлардың зерттеудегі негізгі мақсаты тұлғалық өзін – өзі реттеуге және қалпына келу іс-әрекетіне бағытталған. Енді ғана дамып келе жатқан немесе нақты анықталған эмоционалды жану синдромының алдын алудың психологиялық профилактикалық әдістеріне: адамның мінез-құлқын, қарым-қатынасын өзгерту арқылы күйзеліске қарсы тұру қабілетін жақсартуға бағытталған жеке тұлғаға бағытталған әдістер; жұмыс ортасын өзгертуге бағытталған шаралар (қолайсыз жағдайлардың алдын алу), қарым-қатынас дағдыларын дамытуға бағытталған психологиялық тренингтер, тиімді тұлға аралық қарым-қатынас дағдыларына үйрету, шығармашылық ресурстарды ашу, өзіне деген сенімділікті арттыру тренингтері, сондай-ақ тұлғалық даму тренингтері, физикалық қалыпқа бағытталған терапия, күйзеліс-менеджмент, тайм-менеджмент бойынша тренингтерді шешім ретінде ұсынды [45].

Сондай-ақ, көптеген авторлардың деректерінде психологиялық профилактикалық шаралардың басты бағыты кәсіби факторларға емес, медициналық қызметкерлерге арналған. Бүгінгі таңда Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институтының психологиялық-әлеуметтік көмек бөлімінің практикалық бағыттарының бірі де жоғарыда көрсетілген бағдарламаға сәйкес медициналық қызметкерлермен жұмыс болып табылады [46].

Талқылау: Жүргізілген әдеби шолу нәтижесінде эмоционалды жану синдромының жылдан жылға кең ауқымға ие болып, медицина саласының үлкен проблемасына айналып келе жатқанын көруге болады. Аталған синдром үш өлшем арқылы сипатталып, медициналық қызметкерлердің кәсіби, жеке және әлеуметтік өмірінде маңызды орынды алады. ЭЖС – на әсер ететін қауіп факторлары негізінен әртүрлі топтарды қамтиды. Олардың ішінде, кәсіби, әлеуметтік және тұлғалық факторлар алғашқы орында. Аталған факторлар көптеген салдарларға әкеліп, өз кезегінде медициналық көмек сапасының төмендеуі мен кадр тапшылығын тудырады.

Қорытынды: Біз жүргізген әдеби шолудың нәтижесінде эмоционалды жану синдромының медициналық қызметкерлер арасында кең таралғаны анықталды. Эмоционалды жану синдромының қауіп факторлары арасында кәсіби, әлеуметтік, тұлғалық және т.б. факторларға назар аударып, алдын алу шараларын дер кезінде жүргізу тиімді нәтижеге әкелетіні көптеген зерттеулерде көрсетіледі. Алайда, біз жүргізген шолу нәтижесінде, алдын-алу шаралары және олардың медициналық қызметкерлер арасындағы тиімділігі жеткіліксіз зерттелген. Сол себептен, эмоционалды жану синдромы бойынша зерттеу жұмыстарын жалғастыру және нәтижелігі жоғары болатын алдын алу шараларын ұйымдастыру маңызды мәселе болып табылады.

Әдебиеттер:

1. World Health Organization. Burn-out an "occupational phenomenon" // *International classification of Diseases*. – 28.05.2019. https://www.who.int/mental_health/evidence/burnout/en/. 18.05.2022;
2. World Health Organization. QD85 Burnout / In: *ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Ver. 02/2022)*. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/129180281>. 18.05.2022;
3. Bridgeman P.J., Bridgeman M.B., Barone J. Burnout syndrome among healthcare professionals // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 2017. – Vol. 75(3). – P. 147–152. <https://doi.org/10.2146/ajhp170460>;
4. Бердыева И.А., Войт Л.Н. Синдром эмоционального выгорания у врачей различных специальностей // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2012. – №2. – С. 117-120 [Berdyeva I.A., Vojt L.N. Sindrom e'mocional'nogo vygoraniya u vrachej razlichnykh special'nostej // *Dal'nevost. Med. zhurn.* – 2012. – №2. – S. 117-120. (in Russ)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-emotsionalnogo-vygoraniya-u-vrachej-razlichnykh-spetsialnostey>;
5. Marôco J., Marôco A.L., Leite E., Bastos C., Vazão M.J., Campos J. Burnout em Profissionais da Saúde Portugueses: Uma Análise a Nível Nacional [Burnout in Portuguese Healthcare Professionals: An Analysis at the National Level (in Port.)] // *Acta Med. Port.* – 2016. – Vol. 29(1). – P. 24-30. <https://doi.org/10.20344/amp.6460>;
6. West C.P., Dyrbye L.N., Erwin P.J., Shanafelt T.D. Interventions to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388(10057). – P. 2272-2281. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31279-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31279-X);
7. Myhren H., Ekeberg O., Stokland O. Job Satisfaction and Burnout among Intensive Care Unit Nurses and Physicians // *Crit Care Res Pract.* – 2013. – P. 786176. <https://doi.org/10.1155/2013/786176>;
8. Pavelkova H., Buzgova R. Burnout among healthcare workers in hospice care // *Cent. Eur. J. Nurs. Midwifery*. – 2015. – Vol. 6(1). – P. 218–223. <https://doi.org/10.15452/CEJNM.2015.06.0006>;
9. Wentzel D., Brysiewicz P. Integrative review of facility interventions to manage compassion fatigue in oncology nurses // *Oncol. Nurs. Forum*. – 2017. – Vol. 44(3). – P. E124–E140. <https://doi.org/10.1188/17.ONF.E124-E140>;
10. Finley B.A., Sheppard K.G. Compassion fatigue: exploring early-career oncology nurses' experiences // *Clin. J. Oncol. Nurs.* – 2017. – Vol. 21(3). – P. E61–E66. <https://doi.org/10.1188/17.CJON.E61-E66>;
11. Zhang Y.Y., Han W.L., Qin W., Yin H.X., Zhang C.F., Kong C., Wang Y.L. Extent of compassion satisfaction, compassion fatigue and burnout in nursing: A meta-analysis // *J. Nurs. Manag.* – 2018. – Vol. 7. – P. 810-819. <https://doi.org/10.1111/jonm.12589>;
12. Zhang X.C., Huang D.S., Guan P. Job burnout among critical care nurses from 14 adult intensive care units in north-eastern China: a cross-sectional survey // *BMJ Open*. – 2014. – Vol. 4. – P. 1-7. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004813>;
13. Koh M.Y., Chong P.H., Neo P.S., Ong Y.J., Yong W.C., Ong W.Y., Shen M.L., Hum A.Y. Burnout, psychological morbidity and use of coping mechanisms among palliative care practitioners: A multi-centre cross-sectional study // *Palliat. Med.* – 2015. – Vol. 7. – P. 633-642. <https://doi.org/10.1177/0269216315575850>;
14. Shanafelt T.D., Dyrbye L.N., Sinsky C., Hasan O., Satele D., Sloan J., West C.P. Relationship Between Clerical Burden and Characteristics of the Electronic Environment With Physician Burnout and Professional Satisfaction // *Mayo. Clin. Proc.* – 2016. – Vol. 91(7). – P. 836-848. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.007>;
15. Aronsson G., Theorell T., Grape T., Hammarström A., Hogstedt C., Marteinsdottir I., Skoog I., Träskman-Benzl L., Hall C. A systematic review including meta-analysis of work environment and burnout symptoms // *BMC Public Health*. – 2017. – Vol. 17(1). – P. 264. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4153-7>;
16. Sorenson C., Bolick B., Wright K., Hamilton R. Understanding Compassion Fatigue in Healthcare Providers: A Review of Current Literature // *J. Nurs. Scholarsh.* – 2016. – Vol. 48(5). – P. 456-465. <https://doi.org/10.1111/jnu.12229>;
17. Montgomery K.E., Sawin K.J., Hendricks-Ferguson V. Communication during palliative care and end of life: perceptions of experienced pediatric oncology nurses // *Cancer Nurs.* – 2017. – Vol. 40(2). – P. E47–E57. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000363>;

18. Yu H, Jiang A, Shen J. Prevalence and predictors of compassion fatigue, burnout and compassion satisfaction among oncology nurses: a cross-sectional survey // *Int J Nurs Stud*. 2016;57:28–38. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2016.01.012>;
19. Friedberg M.W., Chen P.G., Van Busum K.R., Aunon F., Pham C., Caloyeras J., Mattke S., Pitchforth E., Quigley D.D., Brook R.H., Crosson F.J., Tutty M. Factors Affecting Physician Professional Satisfaction and Their Implications for Patient Care, Health Systems, and Health Policy // *Rand. Health Q.* – 2014. – Vol. 3(4). – P. 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5051918/>;
20. Wright A.A., Katz I.T. Beyond Burnout – Redesigning Care to Restore Meaning and Sanity for Physicians // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378(4). – P. 309-311. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1716845>.
21. Stehman C.R., Testo Z., Gershaw R.S., Kellogg A.R. Burnout, Drop Out, Suicide: Physician Loss in Emergency Medicine, Part I // *Western Journal of Emergency Medicine*. – 2019. – Vol. 20(3). – P. 485-494. <https://doi.org/10.5811/westjem.2019.4.40970>;
22. Говорин Н.В., Бодагова Е.А. Психическое здоровье и качество жизни врачей. – Томск; Чита : Иван Федоров, 2013. – 124 с. [Govorin N.V., Bodagova E.A. *Psichicheskoe zdorov'e i kachestvo zhizni vrachej*. – Tomsk; Chita : Ivan Fedorov, 2013. – 124 s. (in Russ.)]. ISBN 978-5-91701-079-3. <https://elib.tomsk.ru/purl/1-6561/>;
23. Shanafelt T.D., Raymond M., Horn L., Moynihan T., Collichio F., Chew H., Kosty M.P., Satele D., Sloan J., Gradishar W.J. Oncology fellows' career plans, expectations, and well-being: Do fellows know what they are getting into? // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32(27). <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2827>;
24. Shanafelt T.D., Dyrbye L.N., West C.P. Addressing physician burnout: The way forward // *JAMA*. – 2017. – Vol. 317(9). – P. 901-902. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0076>;
25. Dhande M. Writing Out Loud: To Computers, Patients, and Burnout, 2016. // *JAMA Cardiol.* – 2016. – Vol. 1(6). – P. 639. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2073>;
26. Силкина А.А., Саншюкова М.К., Сергеева Е.С. Синдром «Эмоционального выгорания» среди врачей различных специальностей в России и за рубежом // *БМИК*. – 2014. – №11. – С. 1247-1250 [Silkina A.A., Sanshokova M.K., Sergeeva E.S. *Sindrom «e'mocional'nogo vygoraniya» sredi vrachej razlichnykh special'nostej v Rossii i za rubezhom*. // *BMIK*. – 2014. – №11. – С. 1247-1250. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-emotsionalnogo-vygoraniya-sredi-vrachej-razlichnyh-spetsialnostej-v-rossii-i-za-rubezhom>;
27. Kane L. Death by 1000 Cuts': Medscape National Physician Burnout & Suicide Report // *Medscape*. – 2021. – P. 1-29 <https://www.medscape.com/slideshow/2021-lifestyle-burnout-6013456#19>. 19.05.2022;
28. Костакова И.В. Взаимосвязь факторов эмоционального поведения личности и риска возникновения эмоционального выгорания у медицинских работников // *Вектор науки ТГУ. Серия: Педагогика, психология*. – 2016. – № 4(27). – С. 44–47 [Kostakova I.V. *Vzaimosvyaz' faktorov e'mocional'nogo povedeniya lichnosti i riska vozniknoveniya e'mocional'nogo vygoraniya u medicinskix rabotnikov* // *Vektor nauki TGU. Seriya: Pedagogika, psixologiya*. – 2016. – №4(27). – С. 44–47 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-47-1-5>;
29. Бодагова Е.А., Говорин Н.В. Психическое здоровье врачей разного профиля // *Соц. Клин. Психиатрия*. – 2013. – Т. 23, №1. – С. 21–26 [Bodagova E.A., Govorin N.V. *Psichicheskoe zdorov'e vrachej raznogo profilya* // *Soc. Klin. Psixiatriya*. – 2013. – Т. 23, №1. – С. 21–26. (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/psichicheskoe-zdorovie-vrachej-raznogo-profilya>;
30. Кобякова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Пименов И.Д., Хомяков К.В. Эмоциональное выгорание у врачей и медицинские ошибки. Есть ли связь? // *Соц. аспекты здоровья населения*. – 2016. – №1(47). – С. 1-14 [Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Pimenov I.D., Xomyakov K.V. *E'mocional'noe vygoranie u vrachej i medicinskie oshibki. Est' li svyaz'?* // *Soц. aspekty zdorov'ya naseleniya*. – 2016. – №1(47). – С. 1-14 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2016-47-1-5>;
31. Hall L.H., Johnson J., Watt I., Tsipa A., O'Connor D.B. Healthcare Staff Wellbeing, Burnout, and Patient Safety: A Systematic Review // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11(7). – P. e0159015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159015>;
32. Salvagioni D.A.J., Melanda F.N., Mesas A.E., González A.D., Gabani F.L., Andrade S.M. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: A systematic review of prospective studies // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12(10). – P. e0185781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185781>;
33. Shanafelt T., Goh J., Sinsky C. The Business Case for Investing in Physician Well-being // *JAMA Intern Med.* – 2017. – Vol. 177(12). – P. 1826-1832. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.4340>;
34. Verougstraete D., Hachimi Idrissi S. The impact of burnout on emergency physicians and emergency medicine residents: a systematic review // *Acta Clinica Belgica*. – 2020. – Vol. 75(1). – P. 57-79. <https://doi.org/10.1080/17843286.2019.1699690>;
35. Toker S., Melamed S., Berliner S., Zeltser D., Shapira I. Burnout and risk of coronary heart disease: a prospective study of 8838 employees // *Psychosom. Med.* – 2012. – Vol. 74(8). – P. 840-847. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31826c3174>;
36. Panagioti M., Panagopoulou E., Bower P., Lewith G., Kontopantelis E., Chew-Graham C., Dawson S., Marwijk H., Geraghty K., Esmail A. Controlled Interventions to Reduce Burnout in Physicians: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Intern Med.* – 2017. – Vol. 177(2). – P. 195-205. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.7674>;
37. Shanafelt T.D., Noseworthy J.H. Executive Leadership and Physician Well-being: Nine Organizational Strategies to Promote Engagement and Reduce Burnout // *Mayo Clin Proc.* – 2017. – Vol. 92(1). – P. 129-146. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.004>;
38. Maya R., Ashkar Kh. Burnout among physicians // *The Libyan journal of medicine*. – 2014. – Vol. 9. – Art. 23556. <https://doi.org/10.3402/ljm.v9.23556>;
39. Montero-Marín J., Asún S., Estrada-Marcén N., Romero R. Asún R. Effectiveness of a stretching program on anxiety levels of workers in a logistic platform: A randomized controlled study // *Aten. Primaria*. – 2013. – Vol. 45(7). – P. 376-383. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2013.03.002>;
40. Gerber M., Brand S., Elliot C., Holsboer-Trachsler E., Pühse U., Beck J. Aerobic exercise training and burnout: a pilot study with male participants suffering from burnout // *BMC Res. Notes*. – 2013. – Vol. 6. – P. 78. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-78>;
41. Shanafelt T.D., Gorringer G., Menaker R., Storz K.A., Reeves D., Buskirk S.J., Sloan J.A., Swensen S.J. Impact of organizational leadership on physician burnout and satisfaction // *Mayo Clin. Proc.* – 2015. – Vol. 90(4). – P. 432-440. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.01.012>;
42. Magtibay D.L., Chesak S.S., Coughlin K., Sood A. Decreasing Stress and Burnout in Nurses: Efficacy of Blended Learning With Stress Management and Resilience Training Program // *J. Nurs. Adm.* – 2017. – Vol. 47(7-8). – P. 391-395. <https://doi.org/10.1097/NNA.0000000000000501>;
43. Молчанова С.В., Котова С.А. Эффективность арт-терапии профессиональной деформации медицинских работников // *Мед. Психол. России*. – 2018. – Т. 10, № 4. – С. 7-15 [Molchanova S.V., Kotova S.A. *E'fektivnost' art-terapii professional'noj deformacii medicinskix rabotnikov* // *Med. Psixol. Rossii*. – 2018. – Т. 10, №4. – С. 7-15 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2219-8245-2018-14070>;
44. Баянкулов Р.И. Пластилиновая терапия как одна из методов психотерапии в профилактике синдрома эмоционального выгорания в профессиональной деятельности врача // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2017. – №2(44). – С. 54-57 [Bayankulov R.I. *Plastilinovaya terapiya kak odna iz metodov psixoterapii v profilaktike sindroma e'mocional'nogo vygoraniya v professional'noj deyatel'nosti vracha* // *Onkologiya i radiologiya Kazaxstana*. – 2017. – №2(44). – С. 54-57 (in Russ.)]. http://oncojournal.kz/docs/2017-god-vypusk-44-nomer-2_54-57.pdf;
45. Исхакова Э.В., Ержанова М.Ж. Основные аспекты психологического сопровождения медицинского персонала // *Онкология и радиология Казахстана*. – 2016. – №1(39). – С. 17-20 [Isxakova E.V., Erzhanova M.Zh. *Osnovnyye aspekty psixologicheskogo soprovozhdeniya medicinskogo personala* // *Onkologiya i radiologiya Kazaxstana*. – 2016. – №1(39). – С. 17-20 (in Russ.)]. http://oncojournal.kz/wp-content/uploads/2016/2016.1.39_04.pdf;
46. Хусаинова И.П., Каусова Г.К. Психологическое сопровождение медицинского персонала в онкологическом стационаре // *Вестник КазНМУ*. – 2016. – №3. – С. 68-71 [Husainova I.R., Kausova G.K. *Psixologicheskoe soprovozhdenie medicinskogo personala v onkologicheskom stacionare* // *Vestnik KazNMU*. – 2016. – №3. – С. 68-71 (in Russ.)]. <https://kazntmu.kz/press/wp-content/uploads/2017/01/ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ-СОПРОВОЖДЕНИЕ-МЕДИЦИНСКОГО-ПЕРСОНАЛА.pdf>.

АННОТАЦИЯ
**СИНДРОМ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ВЫГОРАНИЯ
СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ:
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**
Ж.М. Жуманбаева¹, А.С. Крыкпаева¹, А.С. Серикбаев¹, Н.С. Рахматуллина¹, Г.Т. Айтмурзинова¹, А.А. Сеиткабылов¹
¹НАО «Медицинский университет Семей», Семей, Республика Казахстан

Актуальность: Синдром эмоционального выгорания у медицинских сотрудников является актуальной темой здравоохранения, так как данное состояние может напрямую влиять на лечение и уход за пациентами, то есть на удовлетворенность пациентом медицинской услугой и на психологическое состояние медицинского персонала в целом. Синдром эмоционального выгорания включает в себя ряд факторов риска, которые могут непосредственно влиять на распространение данного синдрома. Таким образом, психологическое состояние медицинского персонала и профилактика синдрома эмоционального выгорания является важным аспектом здравоохранения.

Цель исследования – обзор литературы по распространенности и наличию факторов риска, профилактике синдрома эмоционального выгорания у медицинских сотрудников.

Методы: Проведен поиск научных работ в поисковых системах PubMed, Cochrane Library, Medscape, CINAHL, Google Scholar, в электронной библиотеке e-Library.ru, CyberLeninka. Критерии включения: глубина поиска 10 лет (2012-2022), оригинальные статьи, обзоры литературы, мета-анализы и систематические обзоры, статьи с полным текстом и в открытом доступе, статьи на английском и русском языках. Критерии исключения: статьи низкого качества, которые не соответствовали критерию поиска и включали в себя неясную информацию и выводы, доклады, тезисы и газетные статьи. В результате поиска мы включили 47 статей по данной теме.

Результаты: Обзор литературы позволил нам установить, что синдром эмоционального выгорания среди медицинских сотрудников с каждым годом приобретает широкий масштаб и нуждается в качественных методах профилактики.

Заключение: Результаты литературного обзора позволили установить, что проблема синдрома эмоционального выгорания среди медицинских работников носит мировой характер и стала одной из наиболее заметных проблем системы здравоохранения. Установлено, что с точки зрения факторов риска на первом месте стоят профессиональные факторы, а социальные, физиологические и др. факторы имеют вторичный характер. В исследованных нами зарубежных и отечественных источниках недостаточно изучены меры профилактики СЭВ и их эффективность в предотвращении проблемы.

Ключевые слова: синдром эмоционального выгорания, медицинские сотрудники, распространенность эмоционального выгорания, факторы риска эмоционального выгорания, профилактика.

ABSTRACT
**BURNOUT SYNDROME AMONG MEDICAL PROFESSIONALS:
LITERATURE REVIEW**
Z. M. Zhumanbayeva¹, A.S. Krykpaeva¹, A.S. Serikbayev¹, N.S. Rakhmatullina¹, G.T. Aitmurzinova¹, A.A. Seitkabylov¹
¹NJSC Semey Medical University, Semey, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Burnout syndrome in medical staff is a sensitive topic of health care, as this condition can directly affect treatment and care, that is, the patient's satisfaction with the medical service and the psychological state of the medical staff as a whole. Burnout syndrome includes several risk factors that can directly affect the spread of this syndrome. Thus, the psychological state of medical personnel and the prevention of burnout syndrome is an important healthcare aspect.

The purpose of the study was to review the literature on the spread, risk factors, and prevention of burnout syndrome in medical staff.

Methods: The research for papers was made using the PubMed, Cochrane Library, Medscape, CINAHL, and Google Scholar search engines, e-Library.ru and CyberLeninka electronic libraries. Inclusion criteria: search depth of 10 years (2012-2022), original articles, literature reviews, meta-analyses and systematic reviews, open-access full-text articles in English and Russian. Exclusion criteria: low-quality articles not meeting the search criteria or containing unclear information and conclusions, reports, abstracts, and newspaper articles. In total, the review included 47 articles.

Results: The literature review showed that burnout syndrome among medical staff is spreading every year and requires high-quality prevention methods.

Conclusion: The literature review showed that emotional burnout syndrome among medical workers is a global problem and has become one of the most noticeable issues in healthcare. From the point of risk factors, professional factors rank first, followed by social, physiological, and other factors. The reviewed foreign and domestic publications insufficiently study the burnout syndrome prevention measures and their efficacy.

Keywords: burnout syndrome, medical staff, the prevalence of burnout, risk factors for burnout, prevention.

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Жуманбаева Ж.М., Крыкпаева А.С.; научный дизайн – Серикбаев А.С.; исполнение заявленного научного исследования – Сеиткабылов А.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Айтмурзинова Г.Т.; создание научной статьи – Рахматуллина Н.С.

Сведения об авторах:

Жуманбаева Жанар Махматовна (корреспондирующий автор) – доктор PhD зав.кафедрой сестринского дела НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, ул. Богембайулы 32-30, Республика Казахстан, тел. +77759803208, e-mail: Zhanar.zh_79@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8941-862X>;

Крыкпаева Айнура Сериковна – доктор PhD, ассистент кафедры сестринского дела НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, тел. +77752576015, e-mail: k.ainur.85@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7701-9832>;

Серикбаев Аскар Сеиткабылович – ассистент кафедры неотложной медицины. НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, тел. +77754012011, e-mail: Askar.s_79@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6077-5065>;

Рахматуллина Наслизат Сырымовна – магистрант 2-го года обучения по специальности «сестринское дело» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, тел. +77477410521, e-mail: naslizat_98@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4015-8198>;

Айтмурзинова Гулжанат Терезжанкызы – магистрант 2-го года обучения по специальности «сестринское дело» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, тел. +77759642498, e-mail: aitmurzinova.10@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1865-7871>;

Сеиткабылов Асанали Аскарулы – студент 5-го курса факультета «Общая медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан, тел. +77751777616, e-mail: seitkabilov@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1720-4128>.

СОВРЕМЕННАЯ РОЛЬ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МРТ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К.Е. КАРАКОЙШИН¹, Ж.Ж. ЖОЛДЫБАЙ¹, А.С. АЙНАКУЛОВА^{1,2}, Д.К. ТОЛЕШБАЕВ^{1,2}, Ж.М. АМАНКУЛОВ^{1,2}, Ж.К. ЖАКЕНОВА¹, А.Б. БЕЙСЕН¹, А.К. КАБИДЕНОВ¹, Н.А. КАШАЕВ¹

¹НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) является одним из основных методов диагностики рака предстательной железы (РПЖ). Несмотря на то, что за несколько лет мпМРТ была принята в повседневную урологическую и онкологическую практику, существуют противоположные взгляды о сроках проведения мпМРТ при РПЖ.

Цель исследования – изучить диагностическую ценность и роль мультипараметрической магнитно-резонансной томографии на этапах диагностики рака предстательной железы.

Методы: В статье представлен обзор литературы по применению мпМРТ в диагностике РПЖ в рамках традиционных клинических подходов.

Результаты: Решения о проведении биопсии должны в первую очередь основываться на результатах мпМРТ, отдавая предпочтение отказу от биопсии при «отрицательных» исследованиях (любое/все поражения PI-RADS 2 или меньше) и нацеливанию при поражениях PI-RADS 4 или 5. Для некоторых «отрицательных» исследований и большинства поражений PI-RADS 3 следует применять вторую оценку, включающую клинические (например, возраст, ПРИ, семейный анамнез) и биохимические (плотность и скорость изменения ПСА) параметры, чтобы определить, показана ли систематическая биопсия (СБ) отдельно или с дополнительным нацеливанием для поражений PI-RADS низкой степени.

Заключение: Пациенты, рассматривающие биопсию, начинают осознавать, что визуализация с помощью мпМРТ может позволить избежать биопсии в одних случаях и сделать ее более целенаправленной в других. По понятным причинам эти пациенты будут стремиться избежать риска биопсии или, по крайней мере, свести данный риск к минимуму за счет меньшего количества образцов биопсии. Переход от «стандартной» СБ к таргетной биопсии, разумно и выборочно дополненной СБ, с использованием двухэтапной оценки риска, предлагает наилучший компромисс для снижения частоты биопсии и уменьшения гипердиагностики клинически незначимого РПЖ при минимизации шансов пропустить клинически значимый РПЖ. Однако имеется недостаточно доказательств того, что можно вообще избежать систематической биопсии даже при проведении мпМРТ перед биопсией. Это дает основания для поиска новых методов диагностики клинически значимого РПЖ с использованием мпМРТ.

Ключевые слова: клинически значимый рак предстательной железы (кзРПЖ), рак предстательной железы (РПЖ), мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), простат-специфический антиген (ПСА).

Введение: Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ) получила широкое признание при обследовании пациентов с подозрением на рак предстательной железы (РПЖ). За несколько лет мпМРТ была принята в повседневную урологическую и онкологическую практику. Большинство статей, подтверждающих высокую точность мпМРТ в обнаружении клинически значимого РПЖ (кзРПЖ), вызвали много споров о сроках проведения мпМРТ в рамках традиционных клинических подходов, включающих биопсию. Существуют противоположные взгляды в использовании мпМРТ в качестве ориентировочного теста в отношении необходимости биопсии.

Цель исследования – изучить диагностическую ценность и роль мультипараметрической магнитно-резонансной томографии на этапах диагностики рака предстательной железы.

Материалы и методы: Проведен литературный обзор по базе данных Pubmed за период 2011-2021 гг. по следующим ключевым словам:

«клинически значимый рак предстательной железы (кзРПЖ)», «рак предстательной железы (РПЖ)», «мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (мпМРТ)», «трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ)», «простат-специфический антиген (ПСА)». В данный литературный обзор включены 50 литературных источников, включающих исследования с уровнем доказательности А1, а также клинические рекомендации ведущих европейских обществ в области урологической онкологии и радиологии.

Результаты: В 2012 году комитет Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) поддержал использование мпМРТ в стандартном обследовании мужчин с подозреваемым или подтвержденным РПЖ [1]. Это предложение получило широкое признание. Споры перешли к тому, на каком этапе следует использовать мпМРТ.

Текущие аргументы по поводу кзРПЖ сосредоточены на доминировании 3 или 4 оценок, в сумме дающих 7 баллов по шкале Глисона, что соответствует РПЖ степени 2 и 3 согласно классификации РПЖ

Международной ассоциации уропатологов (ISUP). В то время как система оценок 2014 года различает 7 баллов по шкале Глисона по доминирующему типу, все 7 баллов по шкале Глисона относятся к среднему риску, хотя и с оговоркой, что новые клинические данные подтверждают различие между категориями пациентов с благоприятным (степень 2 по ISUP) и неблагоприятным уровнем риска (степень 3 по ISUP) в пределах групп промежуточного риска (см. таблицу 1) [2-4].

Таблица 1 – Гистологическая прогностическая классификация РПЖ Международной ассоциации уропатологов (ISUP) [2]

| Шкала Глисона | Степень по ISUP |
|-----------------------|-----------------|
| 2-6 | 1 |
| 7 (3+4) | 2 |
| 7 (4+3) | 3 |
| 8 (4+4 or 3+5 or 5+3) | 4 |
| 9-10 | 5 |

В 2012 году Общество ESUR предложило стандартизированный инструмент отчетности под названием «PI-RADS» (Система отчетности и данных изображений простаты) [1], призванный связать результаты мпМРТ с риском наличия кзРПЖ. В 2015 г. в сотрудничестве с Американским колледжем радиологии и фондом AdMeTech была опубликована обновленная версия (PI-RADS v2) [5, 6]. PI-RADS 2 был основан на результатах мета-анализа 21 исследования с участием более 3857 пациентов, которые продемонстрировали совокупную чувствительность 89% и совокупную специфичность 73% для данной системы отчетности [7].

Такие организации, как Европейская ассоциация урологии (EAU), Европейское общество терапевтической радиологии и онкологии (ESTRO), ESUR, Международное общество гериатрической онкологии (SIOG) рекомендуют использовать мпМРТ перед повторной биопсией, сочетая трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с мпМРТ и последующей таргетной биопсией. Ни европейские (EAU/ESTRO/SIOG/ESUR), ни американские (Национальная комплексная онкологическая сеть NCCN) рекомендации не одобряют проведение мпМРТ у мужчин без предварительной биопсии [3, 8].

Руководство Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE NG131) [9] рекомендует проведение мпМРТ перед биопсией в качестве основного метода исследования у лиц с подозрением на РПЖ с учётом уровня простат-специфического антигена (ПСА) и/или результатов пальцевого ректального исследования. Французские рекомендации, пересмотренные в но-

ябре 2018 г., теперь также рекомендуют мпМРТ перед биопсией [10].

Принимая во внимание стоимость исследований, чувствительность биопсии под влиянием мпМРТ и долгосрочные результаты у мужчин с РПЖ, недавний анализ населения Великобритании показал, что проведение мпМРТ с последующими двумя раундами биопсии является более экономически эффективным, чем современная практика (анализ ПСА + ТРУЗИ биопсия, и только при необходимости МРТ) [11]. Эта стратегия требует высокой отрицательной прогностической ценности (ОПЦ) мпМРТ при исключении кзРПЖ.

Недавний систематический обзор с участием 9613 мужчин, проведенный совместно с группой рекомендаций EAU-ESTRO-ESUR по раку простаты, показал, что медиана ОПЦ мпМРТ составляет 82% (межквартильный интервал (МКИ), 69-92%) для исключения рака и 88% (МКИ, 86-92%) – для исключения кзРПЖ [12]. Критическая проблема, отмеченная в этом обзоре, заключается в том, что заявленный диапазон ОПЦ для мпМРТ является экстремальным и варьирует в зависимости от используемых степеней и категорий риска.

Ключевой переменной ОПЦ является распространенность рака в наблюдаемой популяции: когда распространенность удваивается с 30 до 60%, ОПЦ мпМРТ (1-2 балла считаются «отрицательными») падает с 88% до 67% (для любой степени рака) [12].

Известны три основных многоцентровых исследования по использованию мпМРТ у мужчин, ранее не проходивших биопсию: PROMIS [11], PRECISION [12] и исследование 4M, проведенное Van der Leest M. и др. [13].

В исследовании PROMIS оценивали мпМРТ, 12-точечную систематическую биопсию СБ и темпированную трансперинеальную биопсию (ТППб) у 576 проспективно включенных мужчин, ранее не проходивших биопсию [11]. ТППб показала кзРПЖ (определяемый как сумма баллов по шкале Глисона $\geq 4+3$ или размер очага рака ≥ 6 мм) у 40% пациентов (таблица 2). При использовании ТППб в качестве эталонного теста для выявления кзРПЖ, ОПЦ составила 0,89 (95% ДИ: 0,83-0,94) для мпМРТ и 0,74 (0,69-0,78) для ТРУЗИ СБ. Распространенность кзРПЖ составила 40% (95% ДИ: 36-44%). мпМРТ не выявила рака по шкале Глисона 3+4 с размером очага от 6 до 12 мм и ни одного рака по шкале Глисона 4+3 или более у 7% (17/230) пациентов. В отсутствие этих 7% пациентов, мпМРТ (используемая в качестве сортировочного теста) помогла бы избежать 27% первичных биопсий, обнаружив при этом на 18% больше случаев кзРПЖ и «отсутствующие» 5% случаев клинически незначимого РПЖ (кнРПЖ) [13].

Таблица 2 – Результаты диагностической точности мпМРТ для различных степеней кзРПЖ по данным исследования PROMIS [11]

| Степень РПЖ | Распространенность (%) | Чувствительность | Специфичность | ППЦ | ОПЦ |
|--|------------------------|------------------|---------------|------------|------------|
| Оценка по шкале Глисона $\geq 3+4$ или размер очага рака ≥ 4 мм | 57 (53-62) | 87 (83-90) | 47 (40-53) | 69 (64-73) | 72 (65-79) |
| Оценка по шкале Глисона $\geq 3+4$ | 53 (49-58) | 88 (84-91) | 45 (39-51) | 65 (60-69) | 76 (69-82) |
| Оценка по шкале Глисона $\geq 4+3$ или размер очага рака ≥ 6 мм | 40 (36-44) | 93 (88-96) | 41 (36-46) | 51 (46-56) | 89 (83-94) |

Сходные результаты были получены в более позднем многоцентровом рандомизированном исследовании PRECISION, в котором 500 мужчин, ранее не проводивших биопсию, были рандомизированы для проведения либо мпМРТ с прицельной биопсией или без нее, либо стандартной трансректальной биопсии под ультразвуковым контролем [14]. Использование мпМРТ в качестве сортировочного теста позволило бы избежать 28% первичных биопсий, в то же время выявив на 12% больше кзРПЖ (определяемого как оценка по шкале Глисона $\geq 3+4$), чем СБ, и «отсутствующие» 13% кнРПЖ. Эти результаты были получены в 25 центрах (академических и неакадемических) с разным опытом как в мпМРТ, так и в биопсии под контролем МРТ, и без каких-либо ограничений в использовании 1,5 Тл или 3,0 Тл, эндоректальной катушки или техники биопсии.

В исследовании 4M Van der Leest M. и др. [15] было включено 626 пациентов, ранее не подвергавшихся биопсии. Всем пациентам была проведена СБ, а пациентам с положительным результатом мпМРТ (PI-RADS 3-5, 51%) была проведена дополнительная МР-таргетная биопсия (ТБ). СБ, выполненная в случаях PI-RADS 1-2, выявила кзРПЖ только у 3% пациентов. При этом, кнРПЖ был обнаружен у 20% пациентов, а общее количество биоптатов уменьшилось на 89% [15].

Консорциум START определяет кзРПЖ как случаи по шкале Глисона $\geq 3+4$ [16]. Использование этого определения в исследовании PROMIS показало увеличение распространенности кзРПЖ до 53% (49-58%); ОПЦ упала до 76% (69-82%). мпМРТ не выявила 12% случаев РПЖ по шкале Глисона 3+4, но помогла бы избежать 27% первичных биопсий.

В клиническом исследовании отдаленных результатов (медиана наблюдения 41 месяц) у смешанной популяции пациентов, находящихся под активным наблюдением и ранее не подвергавшихся первичной или повторной биопсии, ($n=300$), у которых была отрицательная МР-таргетная биопсия, только 1,7% (5/300) имели кзРПЖ, впоследствии диагностированный с помощью любого вида последующей гистологии у 82 из 300 мужчин (любая биопсия или радикальная простатэктомия) [17]. В другой когорте из 1255 пациентов вероятность выживаемости (без выставленного на МРТ диагноза кзРПЖ) через 48 месяцев наблюдения составила 95% и 96% у мужчин, ранее не подвергавшихся лечению и у пациентов с предыдущей отрицательной биопсией [18].

Анализ 175 гистологических препаратов показал, что мпМРТ обладает высокой чувствительностью в определении локализации агрессивных раков – 80-86% баллов по шкале Глисона 7 и 93-100% баллов по шкале Глисона ≥ 8 [19].

Корреляционные исследования мпМРТ с образцами ТБ или радикальной простатэктомии, выполненные после введения PI-RADS, показали, что локализация поражения была правильно оценена с помощью мпМРТ у 95% из 135 пациентов [20], и что при проведении мпМРТ было пропущено 10% кзРПЖ у 125 пациентов [21]. Результаты мпМРТ, независимо от того, выражены ли они как субъективная оценка (оценка Лайкерта) [22-24], оценка PI-RADS v1 [25, 26] или оценка PI-RADS v2 [27], оказались значимыми предикторами наличия кзРПЖ при биопсии.

Недавний систематический обзор основных ретроспективных исследований с общим охватом 2293 пациента показал, что ТБ, выполненная под контро-

лем МРТ/ТРУЗИ, выявляет больше кзРПЖ, чем СБ, со средней частотой обнаружения 33,3% (диапазон 13,2-50%) против 23,6% (диапазон 4,8-52%), соответственно. Абсолютная разница в показателях обнаружения между двумя подходами составляла в среднем 6,8% (диапазон 0,9-41,4%) в пользу ТБ. Среднее количество биоптатов для выявления кзРПЖ у одного мужчины составило 37,1 (МКИ 32,6-82,8) для СБ и 9,2 (МКИ 4-37,7) – для ТБ [28].

Другой систематический обзор с участием 1926 мужчин с положительным результатом МРТ, включая исследования, в которых использовалось сочетание МРТ/ТРУЗИ и ТБ, также показал, что ТБ (чувствительность 0,91, 95% ДИ: 0,87-0,94) имеет более высокий уровень обнаружения кзРПЖ, чем СБ (чувствительность 0,76, 95% ДИ: 0,64-0,84) в популяции мужчин, ранее не проходивших биопсию или имевших отрицательные результаты биопсии [29]. Соотношение чувствительности (обнаружение) составило 1,10 (95% ДИ: 1,00-1,22) в пользу ТБ только у мужчин, ранее не проходивших биопсию, и 1,54 (95% ДИ: 1,05-2,26) – у мужчин с предыдущими отрицательными результатами биопсии. В прямом сравнении с участием 223 мужчин с повышенным уровнем ПСА и/или аномальными результатами пальцевого ректального исследования, биопсии (под контролем мпМРТ) была более корректной, чем 12-точечная СБ ТРУЗИ при выявлении кзРПЖ у пациентов (42% против 35%), а также на основе очагов поражения (74% против 61%). Промах при значительных поражениях составил ~18% в группе МРТ-биопсии и ~26% – в группе ТРУЗИ-биопсии [30].

При мпМР-таргетные биопсии выявляются около 90% всех кзРПЖ [13, 19, 29]. Это означает, что около 10% кзРПЖ пропускаются, если применяется только прицельный подход. Действительно, гистологическая верификация показывает, что рак с оценкой по шкале Глисона ≥ 7 может быть невидим на мпМРТ [19]. Поэтому, на первый взгляд, может показаться разумным дополнить прицельные биопсии систематическими биопсиями для «захвата» любого кзРПЖ, пропущенного с помощью мпМРТ (обычно низкой степени 4 и локализованного в органах [31], расположенного в дорсолатеральных или апикальных сегментах периферической зоны [30]).

Комбинация СБ и МР-таргетной биопсии приводит к чрезмерному обнаружению кнРПЖ [32, 33]. В систематическом обзоре 16 исследований, сравнивающих ТБ и СБ в смешанных популяциях мужчин, ранее не проходивших биопсию, и мужчин с предыдущими отрицательными биопсиями, эта гипердиагностика была почти вдвое снижена за счет исключения СБ [29]. В исследовании PRECISION диагностировали кнРПЖ на 13% (95% ДИ, от -19 до -7%; $p<0,001$) реже у мужчин в группе с МР-таргетной биопсией (всего 9%), чем в группе со стандартной биопсией (всего 22%). Аналогично, в проспективном нерандомизированном исследовании с участием 1003 мужчин, перенесших как ТБ, так и СБ, добавление СБ к ТБ выявило дополнительные 103 (22%) случая РПЖ, 83% из которых оказались низкодифференцированными опухолями [34]. Исключение СБ у мужчин при отрицательном результате МРТ в исследовании 4M Van der Leest M. и др. позволило бы избежать биопсии у 49% этой исследуемой популяции [15].

В многоцентровое исследование MRI-FIRST [35] были включены мужчины в возрасте до 75 лет с уровнем ПСА

≤20 нг/мл, не подвергавшиеся биопсии (n=251). Всем пациентам проводили 12-точечную СБ плюс 2 дополнительные точки для гипоехогенных поражений. СБ проводил один оператор, ослепленный о результатах мпМРТ, ТБ (в отношении двух прицельных поражений, по 3 точки в каждом очаге поражения) – другой оператор. Частота обнаружения СБ и ТБ для опухолей степени ISUP ≥2 составила 29,9% и 32,3%, соответственно (p=0,38; коэффициент обнаружения 1,08). Рак предстательной железы 2-5 степеней по ISUP был бы пропущен у 7,6% (95% ДИ: 4,6-11,6%) пациентов в отсутствие ТБ и у 5,2% (95% ДИ: 2,8-8,7%) пациентов в отсутствие СБ. ТБ выявила значительно больше опухолей 3-5 степеней по ISUP, чем СБ (19,9% против 15,1%, p=0,0095; коэффициент обнаружения 1,32). РПЖ степени 3-5 ISUP был бы пропущен у 6,0% (95% ДИ: 3,4-9,7%) пациентов в отсутствие ТБ и у 1,2% (95% ДИ: 0,2-3,5%) пациентов в отсутствие СБ. Эти данные показывают, что СБ позволяла выявить преимущественно РПЖ степени 2 по ISUP.

Категория 3 по шкале PI-RADS присваивается, когда вероятность РПЖ неясна. Процент пациентов, отнесенных к категории PI-RADS 3, сильно различается в разных опубликованных когортах [36]. Как и ожидалось, процент положительных результатов биопсии при этих поражениях также сильно варьирует. Так, РПЖ высокой степени (шкала Глисона ≥3+4) в категории 3 по PI-RADS был диагностирован у 21% (диапазон 4-27%) мужчин, ранее не проходивших биопсию, и 16% (диапазон 10-19%) мужчин с предыдущими отрицательными биопсиями [36]. В другой статье указано, что общая выявляемость рака составляет 16-67%, а доля случаев рака с оценкой по шкале Глисона ≥7 – от 0 до 43% [27].

Использование плотности ПСА может улучшить отбор пациентов для биопсии [12, 15, 37-42]. В двух исследованиях с использованием либо шкалы PI-RADS v1 [43], либо комбинации систем PI-RADS v1 и v2 [17], было высказано предположение, что плотность ПСА позволяет дифференцировать пациентов с PI-RADS 3, на тех, кому требуется биопсия предстательной железы, и тех, за кем можно наблюдать. В многоцентровом исследовании мужчин, ранее не проходивших биопсию, поражения категории 3 по PI-RADS были дополнительно классифицированы по плотности ПСА <0,10, 0,10-0,20 и >0,20. При этом, обнаружение РПЖ по шкале Глисона ≥3+4 составило 18%, 31% и 46%, соответственно [44].

У пациентов, стратифицированных в группы риска от низкого до среднего, отрицательная прогностическая ценность ОПЦ мпМРТ, вероятно, достаточно высока, чтобы избежать СБ в случае отрицательного результата мпМРТ [14]. Ожидается, что результаты СБ окажут меньшее влияние на ведение пациентов при положительном результате мпМРТ с подозрительным поражением, чем при отрицательном результате мпМРТ. Однако, пациентам с высоким риском, но отрицательным результатом мпМРТ, вероятно, все же потребуется СБ [14], так как даже в экспертных центрах мпМРТ может «пропустить» 10-12% случаев кзРПЖ. Рекомендуется смещение акцента с СБ с дополнительным применением МР-ТБ на МР-ТБ и мпМРТ, чтобы снизить вероятность пропуска кзРПЖ [13, 45-49].

Обсуждение: Действующие национальные руководства стран Европы подчеркивают ценность мпМРТ в диагностике пациентов с подозрением на РПЖ. Убедительно обосновывается использование мпМРТ при выборе пациентов с подозрением на РПЖ для прове-

дения биопсии [50], а также областей предстательной железы для биопсии. Доказательная база, включая исследования уровня 1, является подавляющей, как и аргументы о пользе для пациента, позволяющие избежать биопсии или гипердиагностики клинически незначимого рака.

Заключение: Пациенты, рассматривающие биопсию, начинают осознавать, что визуализация с помощью мпМРТ может позволить избежать биопсии в одних случаях и сделать ее более целенаправленной в других. По понятным причинам эти пациенты будут стремиться избежать риска биопсии или, по крайней мере, свести данный риск к минимуму за счет меньшего количества образцов биопсии. Переход от «стандартной» СБ к ТБ, разумно и выборочно дополненной СБ, с использованием двухэтапной оценки риска, предлагает наилучший компромисс для снижения частоты биопсии и уменьшения гипердиагностики кнРПЖ при минимизации шансов пропустить кзРПЖ. Однако имеется недостаточно доказательств того, что можно вообще избежать систематической биопсии даже при проведении мпМРТ перед биопсией [35]. Это дает основания для поиска новых методов диагностики кзРПЖ с использованием мпМРТ.

Список использованных источников:

1. Barentsz J.O., Richenberg J., Clements R., Choyke P., Verma S., Villeirs G., Fütterer J.J. *ESUR prostate MR guidelines 2012* // *Eur. Radiol.* – 2012 – Vol. 22(4). – P. 746–757. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-011-2377-y>;
2. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E., Van den Broeck T., Cumberbatch M. G., De Santis M., Cornford P. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent* // *Eur. Urol.* – 2021. – Vol. 79(2). – P. 243–262. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.042>;
3. Epstein J.I., Zelefsky M.J., Sjoberg D.D., Nelson J.B., Egevad L., Magi-Galluzzi C., Klein E. A. *A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score* // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 69(3). – P. 428–435. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.046>;
4. Gulati R., Cheng H.H., Lange P.H., Nelson P.S., Etzioni R. *Screening Men at Increased Risk for Prostate Cancer Diagnosis: Model Estimates of Benefits and Harms* // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* – 2017. – Vol. 26(2). – P. 222–227. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0434>;
5. Woo S., Suh C.H., Kim S.Y., Cho J.Y., Kim S.H. *Diagnostic Performance of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Detection of Prostate Cancer: A Systematic Review and Diagnostic Meta-analysis* // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 72(2). – P. 177–188. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.01.042>;
6. Carroll P.H., Mohler J.L. *NCCN Guidelines Updates: Prostate Cancer and Prostate Cancer Early Detection* // *J. Nat. Compreh. Cancer Net.* – 2018. – Vol. 16(5S). – P. 620–623. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0036>;
7. NICE. *Prostate cancer: diagnosis and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>. 15.12.2021;
8. Rozet F., Hennequin C., Beauval J.B., Beuzebec P., Cormier L., Fromont-Hankard G., Lebre T. *Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate – actualisation 2018–2020: cancer de la prostate* // *Progr. Urol.* – 2018. – Vol. 28(12S). – P. S79-S130. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2019.01.007>;
9. Faria R., Soares M.O., Spackman E., Ahmed H.U., Brown L.C., Kaplan R., Sculpher M.J. *Optimising the Diagnosis of Prostate Cancer in the Era of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Cost-effectiveness Analysis Based on the Prostate MR Imaging Study (PROMIS)* // *Eur. Urol.* – 2018. – Vol. 73(1). – P. 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.08.018>;
10. Moldovan P.C., Van den Broeck T., Sylvester R., Marconi L., Bellmunt J., van den Bergh R. C. N., Rouvière O. *What Is the Negative*

Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 72(2). – P. 250-266. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.026>;

11. Ahmed H.U., El-Shater Bosaily A., Brown L.C., Gabe R., Kaplan R., Parmar M.K., Emberton M. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study // *Lancet.* – 2017. – P. 815-822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1);

12. Kasivisvanathan V., Rannikko A.S., Borghi M., Panebianco V., Mynderse L.A., Vaarala M.H., Moore C.M. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis // *New Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378(19). – P. 1767-1777. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801993>;

13. Van der Leest M., Cornel E., Israël B., Hendriks R., Padhani A.R., Hoogenboom M., Barentsz J.O. Head-to-head Comparison of Transrectal Ultrasound-guided Prostate Biopsy Versus Multiparametric Prostate Resonance Imaging with Subsequent Magnetic Resonance-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men with Elevated Prostate-specific Antigen: A Large Prospective Multicenter Clinical Study // *Eur. Urol.* – 2019. – Vol. 75(4). – P. 570-578. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.023>;

14. Moore C.M., Kasivisvanathan V., Eggener S., Emberton M., Fütterer J.J., Gill I.S., Watanabe Y. Standards of Reporting for MRI-targeted Biopsy Studies (START) of the Prostate: Recommendations from an International Working Group // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 64(4). – P. 544-552. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.030>;

15. Venderink W., van Luijckelaar A., Bomers J.G.R., van der Leest M., Hulsbergen-van de Kaa C., Barentsz J.O., Fütterer J.J. Results of Targeted Biopsy in Men with Magnetic Resonance Imaging Lesions Classified Equivocal, Likely or Highly Likely to Be Clinically Significant Prostate Cancer // *Eur. Urol.* – 2018. – Vol. 73(3). – P. 353-360. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.02.021>;

16. Panebianco V., Barchetti G., Simone G., Del Monte M., Ciardi A., Grompone M.D., Catalan C. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? // *Eur. Urol.* – 2018. – Vol. 74(1) – P. 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.007>;

17. Bratan F., Niaf E., Melodelima C., Chesnais A.L., Souchon R., Mège-Lechevallier F., Rouvière O. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study // *Eur. Radiol.* – 2013. – Vol. 23(7). – P. 2019-2029. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2795-0>;

18. Baco E., Ukimura O., Rud E., Vlatkovic L., Svindland A., Aron M., Gill I.S. Magnetic Resonance Imaging–Transrectal Ultrasound Image-fusion Biopsies Accurately Characterize the Index Tumor: Correlation with Step-sectioned Radical Prostatectomy Specimens in 135 Patients // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 67(4). – P. 787-794. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.08.077>;

19. Delongchamps N.B., Lefèvre A., Bouazza N., Beuvon F., Legman P., Cornud F. Detection of Significant Prostate Cancer with Magnetic Resonance Targeted Biopsies—Should Transrectal Ultrasound-Magnetic Resonance Imaging Fusion Guided Biopsies Alone be a Standard of Care? // *J. Urol.* – 2015 – 193(4). – P. 1198–1204. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.002>;

20. Costa D.N., Lotan Y., Rofsky N.M., Roehrborn C., Liu A., Hornberger B., Pedrosa I. Assessment of Prospectively Assigned Likert Scores for Targeted Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Fusion Biopsies in Patients with Suspected Prostate Cancer // *J. Urol.* – 2016 – 195(1). – P. 80–87. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.07.080>;

21. Habchi H., Bratan F., Paye A., Pagnoux G., Sanzalone T., Mège-Lechevallier F., Rouvière O. Value of prostate multiparametric magnetic resonance imaging for predicting biopsy results in first or repeat biopsy // *Clin. Radiol.* – 2014. – Vol. 69(3). – P.120-128. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.10.018>;

22. Mozer P., Roupřet M., Le Cossec C., Granger B., Comperat E., de Gorski A., Renard-Penna R. First round of targeted biopsies using magnetic resonance imaging/ultrasonography fusion compared with conventional transrectal ultrasonography-guided biopsies for the diagnosis of localised prostate cancer // *BJU Int.* – 2014. – Vol. 115(1). – P. 50-57. <https://doi.org/10.1111/bju.12690>;

23. Cash H., Maxeiner A., Stephan C., Fischer T., Durmus T., Holzmann J., Kempkensteffen C. The detection of significant prostate cancer is correlated with the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) in MRI/transrectal ultrasound fusion biopsy // *World J. Urol.* – 2015. – Vol. 34(4). – P. 525-532. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1671-8>;

24. Schimmöller L., Quentin M., Arsov C., Hiester A., Buchbender C., Rabenalt R., Blondin D. MR-sequences for prostate cancer diagnostics: validation based on the PI-RADS scoring system and targeted MR-guided in-bore biopsy // *Eur. Radiol.* – 2014. – Vol. 24(10). – P. 2582-2589. <https://doi.org/10.1007/s00330-014-3276-9>;

25. Merten F.V., Greer M.D., Shih J.H., George A.K., Kongnyuy M., Muthigi A., Turkbey B. Prospective Evaluation of the Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 for Prostate Cancer Detection // *J. Urol.* – 2016. – Vol. 196(3). – P. 690-696. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.04.057>;

26. Valerio M., Donaldson I., Emberton M., Ehdaie B., Hadaschik B.A., Marks L.S., Ahmed H.U. Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging–Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 68(1). – P. 8-19. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.026>;

27. Schoots I.G., Roobol M.J., Nieboer D., Bangma C.H., Steyerberg E.W., Hunink M.G.M. Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 68(3). – P. 438-445. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.11.037>;

28. Schouten M.G., van der Leest M., Pokorny M., Hoogenboom M., Barentsz J.O., Thompson L.C., Fütterer J.J. Why and Where do We Miss Significant Prostate Cancer with Multi-parametric Magnetic Resonance Imaging followed by Magnetic Resonance-guided and Transrectal Ultrasound-guided Biopsy in Biopsy-naïve Men? // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 71(6). – P. 896-903. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.12.006>;

29. De Visschere P.J.L., Naesens L., Libbrecht L., Van Praet C., Lumen N., Fonteyne V., Villeirs G. What kind of prostate cancers do we miss on multiparametric magnetic resonance imaging? // *Eur. Radiol.* – 2015. – Vol. 26(4). – P. 1098-1107. <https://doi.org/10.1007/s00330-015-3894-x>;

30. Haffner J., Lemaitre L., Puech P., Haber G.P., Leroy X., Jones J.S., Villers A. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection // *BJU Int.* – 2011. – Vol. 108(8b). – P. 171-178. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10112.x>;

31. Moore C. M., Robertson N.L., Arsanious N., Middleton T., Villers A., Klotz L., Emberton M. Image-Guided Prostate Biopsy Using Magnetic Resonance Imaging–Derived Targets: A Systematic Review // *Eur. Urol.* – 2013. – Vol. 63(1). – P. 125-140. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.06.004>;

32. Siddiqui M.M., Rais-Bahrami S., Turkbey B., George A.K., Rothwax J., Shakir N., Pinto P.A. Comparison of MR/Ultrasound Fusion-Guided Biopsy With Ultrasound-Guided Biopsy for the Diagnosis of Prostate Cancer // *JAMA.* – 2015. – Vol. 313(4). – P. 390-397. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17942>;

33. Rouvière O., Puech P., Renard-Penna R., Claudon M., Roy C., Mège-Lechevallier F., Walz J. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20(1). – P. 100-109. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30569-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30569-2);

34. Schoots I.G. MRI in early prostate cancer detection: how to manage indeterminate or equivocal PI-RADS 3 lesions? // *Transl. Androl. Urol.* – 2018. – Vol. 7(1). – P. 70-82. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.12.31>;

35. Radtke J.P., Wiesenfarth M., Kesch C., Freita M.T., Alt C.D., Celik K., Hadaschik B.A. Combined Clinical Parameters and Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Advanced Risk Modeling of Prostate Cancer — Patient-tailored Risk Stratification Can Reduce Unnecessary Biopsies // *Eur. Urol.* – 2017. – Vol. 72(6). – P. 888-896. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.03.039>;

36. Distler F.A., Radtke J.P., Bonekamp D., Kesch C., Schlemmer H.P., Wiczorek K., Hadaschik B.A. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS™ for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction // *J. Urol.* – 2017. – Vol. 198(3). – P. 575-582. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.03.130>;

37. Felker E.R., Raman S.S., Margolis D.J., Lu D.S.K., Shaheen N., Natarajan S., Marks L.S. Risk Stratification Among Men With Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 Category 3 Transition Zone Lesions: Is Biopsy Always Necessary? // *Am. J. Roentgenol.* – 2017. – Vol. 209(6). – P. 1272–1277. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18008>;
38. Niu X., Li J., Das S.K., Xiong Y., Yang C., Peng T. Developing a nomogram based on multiparametric magnetic resonance imaging for forecasting high-grade prostate cancer to reduce unnecessary biopsies within the prostate-specific antigen gray zone // *BMC Med. Imaging.* – 2017. – Vol. 17(1). – No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12880-017-0184-x>;
39. Shukla-Dave A., Hricak H., Akin O., Yu C., Zakian K.L., Udo K., Kattan M.W. Preoperative nomograms incorporating magnetic resonance imaging and spectroscopy for prediction of insignificant prostate cancer // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 109(9). – P. 1315–1322. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10612.x>;
40. Vilanova J.C., Barceló-Vidal C., Comet J., Boada M., Barceló J., Ferrer J., Albanell J. Usefulness of Prebiopsy Multifunctional and Morphologic MRI Combined With Free-to-Total Prostate-Specific Antigen Ratio in the Detection of Prostate Cancer // *Am. J. Roentgenol.* – 2011. – Vol. 196(6). – P. W715–W722. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5700>;
41. Hansen N.L., Barrett T., Koo B., Doble A., Gnanapragasam V., Warren A., Bratt O. The influence of prostate-specific antigen density on positive and negative predictive values of multiparametric magnetic resonance imaging to detect Gleason score 7–10 prostate cancer in a repeat biopsy setting // *BJU Int.* – 2016. – Vol. 119(5). – P. 724–730. <https://doi.org/10.1111/bju.13619>;
42. Washino S., Okochi T., Saito K., Konishi T., Hirai M., Kobayashi Y., Miyagawa T. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients // *BJU Int.* – 2017. – Vol. 119(2). – P. 225–233. <https://doi.org/10.1111/bju.13465>;
43. Liddell H., Jyoti R., Haxhimolla H.Z. mp-MRI Prostate Characterised PIRADS 3 Lesions are Associated with a Low Risk of Clinically Significant Prostate Cancer – A Retrospective Review of 92 Biopsied PIRADS 3 Lesions // *Curr. Urol.* – 2015. – Vol. 8(2). – P. 96–100. <https://doi.org/10.1159/000365697>;
44. Hansen N.L., Barrett T., Kesch C., Pepdjonovic L., Bonekamp D., O'Sullivan R., Kastner C. Multicentre evaluation of magnetic resonance imaging supported transperineal prostate biopsy in biopsy-naïve men with suspicion of prostate cancer // *BJU Int.* – 2018. – Vol. 122(1). – P. 40–49. <https://doi.org/10.1111/bju.14049>;
45. Abd-Alazeez M., Kirkham A., Ahmed H.U., Arya M., Anastasiadis E., Charman S. C., Emberton M. Performance of multiparametric MRI in men at risk of prostate cancer before the first biopsy: a paired validating cohort study using template prostate mapping biopsies as the reference standard // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2014. – Vol. 17(1). – P. 40–46. <https://doi.org/10.1038/pcan.2013.43>;
46. Arsov C., Quentin M., Rabenalt R., Antoch G., Albers P., Blondin D. Repeat transrectal ultrasound biopsies with additional targeted cores according to results of functional prostate MRI detects high-risk prostate cancer in patients with previous negative biopsy and increased PSA – a pilot study // *Anticancer Res.* – 2012. – Vol. 32(3). – P. 1087–1092. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22399637/>;
47. De Rooij M., Hamoen E.H.J., Fütterer J.J., Barentsz J.O., Rovers M.M. Accuracy of Multiparametric MRI for Prostate Cancer Detection: A Meta-Analysis // *Am. J. Roentgenol.* – 2014. – Vol. 202(2). – P. 343–351. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11046>;
48. Grey A.D.R., Chana M.S., Popert R., Wolfe K., Liyanage S.H., Acher P.L. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) scoring in a transperineal prostate biopsy setting // *BJU Int.* – 2015. – Vol. 115(5). – P. 728–735. <https://doi.org/10.1111/bju.12862>;
49. Pokorny M.R., de Rooij M., Duncan E., Schröder F.H., Parkinson R., Barentsz J.O., Thompson L.C. Prospective Study of Diagnostic Accuracy Comparing Prostate Cancer Detection by Transrectal Ultrasound-Guided Biopsy Versus Magnetic Resonance (MR) Imaging with Subsequent MR-guided Biopsy in Men Without Previous Prostate Biopsies // *Eur. Urol.* – 2014. – Vol. 66(1). – P. 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.03.002>;
50. Каракойшин К.Е., Жолдыбай Ж.Ж., Толешбаев Д.К., Аманкулов Ж.М., Айнаулова А.С. Информативность мультипараметрической МРТ и ПЭТ/КТ в диагностике рака предстательной железы // *Вестник КазНМУ.* – 2020. – № 2. – С. 148–152 [Karakojshin K.E., Zholydybay Zh.Zh., Toleshbaev D.K., Amankulov Zh.M., Ajnakulova A.S. Informativnost' mul'tiparametricheskoj MRT i PET/KT v diagnostike raka predstatel'noj zhelezy // *Vestnik KazNMU.* – 2020. – № 2. – S. 148–152 (in Russ.)]. <https://kaznmu.kz/press/wp-content/uploads/2020/09/Вестник-КазНМУ-№2-2020-1.pdf>.

ТҰЖЫРЫМ

ҚУЫҚ АСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ МУЛЬТИПАРАМЕТРЛІК МРТ-НЫҢ ҚАЗІРГІ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

К.Е. Каракойшин¹, Ж.Ж. Жолдыбай¹, А.С. Айнаулова^{1,2}, Д.К. Толешбаев^{1,2}, Ж.М. Аманқұлов^{1,2},
Ж.К. Жакенова¹, А.Б. Бейсен¹, А.К. Қабиденов¹, Н.А. Қашаев¹

¹«С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті», Алматы, Қазақстан Республикасы;
²«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: мультипараметрлік МРТ (мпМРТ) қуық асты безінің обырын диагностикалаудың негізгі әдістерінің бірі болып табылады. мпМРТ бірнеше қысқа жылдар ішінде әдеттегі урологиялық және онкологиялық тәжірибеге қабылданғанымен, мпМРТ ауқатына қатысты қарама-қайшы пікірлер бар.

Зерттеудің мақсаты – қуық асты безінің обырын диагностикалау кезеңдерінде мпМРТ диагностикалық маңызы мен рөлін зерттеу.

Әдістері: мақалада дәстүрлі клиникалық тәсілдер шеңберінде қуық асты обырын диагностикалауда мпМРТ қолдану бойынша әдебиеттерге шолу берілген.

Нәтижелері: Еуропадағы қазіргі ұлттық нұсқаулықтар қуық асты безінің қатерлі ісігі бар науқастарды диагностикалауда мпМРТнің мәнін атап көрсетеді. Биопсияға жататын және жасалмайтын қуық асты безінің қатерлі ісігі бар науқастарды таңдауда және биопсия үшін қуық асты безінің аймақтарын таңдауда мпМРТ қолданудың негіздемесі бұлтартпайды. Дәлелдер базасы, соның ішінде I-деңгейдегі зерттеулер, клиникалық маңызды емес қатерлі ісіктің биопсиясы немесе шамадан тыс диагностикасын болдырмау үшін емделушілерге пайда әкелетін дәлелдер өте көп.

Қорытынды: биопсияны қарастыратын емделушілер мпМРТ кескіні кейбір жағдайларда биопсияны болдырмайтынын және басқаларында оны мақсатты ете алатынын түсіне бастады. Белгілі себептерге байланысты бұл пациенттер биопсия қаупін болдырмауға немесе кем дегенде биопсия үлгілерінің аз болуымен тәуекелді азайтуға тырысады. «Стандартты» жүйелі биопсиядан мақсатты биопсияға екі сатылы тәуекелді бағалау арқылы жүйелі биопсиялармен таңдаулы түрде ауысу биопсияның жиілігін азайту және клиникалық маңызды емес қуық асты безінің қатерлі ісігінің шамадан тыс диагностикасын азайту үшін ең жақсы компромиссті ұсынады, сонымен бірге оны жоғалту мүмкіндігін азайтады. Жүйелі биопсияны мүлдем болдырмауға болатыны туралы дәлелдер, тіпті биопсия алдындағы мпМРТ дәуірінде де әлсіз. Бұл мпМРТ көмегімен қуық асты безінің клиникалық маңызды қатерлі ісігін диагностикалаудың жаңа әдістерін іздеуге негіз береді.

Түйінді сөздер: қуық асты безінің клиникалық маңызды қатерлі ісігі, мультипараметрлік магнитті-резонанстық томография, трансректалды ультрадыбыстық зерттеу, простата-спецификалық антиген.

ABSTRACT

**THE CURRENT ROLE OF MULTIPARAMETRIC MRI IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER:
A LITERATURE REVIEW**

**K.E. Karakoishin¹, Zh.Zh. Zholdybay^{1,2}, A.S. Aynakulova^{1,2}, D.K. Toleshbaev^{1,2}, Zh.M. Amankulov^{1,2},
Zh.Zh. Zhakenova¹, A.B. Beisen¹, A.K. Kabidenov¹, N.A. Kashaev¹**

¹Non-Commercial JSC «Asfendiyarov Kazakh National Medical University,» Almaty, the Republic of Kazakhstan;

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

Relevance: Multiparametric MRI (mpMRI) is one of the main methods for diagnosing prostate cancer (PCa). Although mpMRI has been adopted into routine urological and oncological practice in a few short years, there are conflicting views on the timing of mpMRI.

The purpose was to study the diagnostic value and role of mpMRI at the stages of diagnosis of prostate cancer.

Methods: The article reviews the literature on the use of mpMRI in diagnosing prostate cancer in the framework of traditional clinical approaches.

Results: current national guidelines in Europe emphasize the value of mpMRI in diagnosing patients with suspected PCa. The rationale for using mpMRI in selecting patients with suspected PCa who should and should not be biopsied and selecting areas of the prostate for biopsy is compelling. The evidence base, including level 1 studies, is overwhelming, as are arguments for patient benefit in avoiding biopsy or overdiagnosis of clinically insignificant cancer.

Conclusion: Patients considering biopsy start to realize that mpMRI imaging can avoid biopsy in some cases and make it more targeted in others. For obvious reasons, these patients will seek to avoid the risk of biopsy or minimize the risk with fewer biopsy specimens. Switching from "standard" SB to TB judiciously and selectively augmented with BD using a two-stage risk assessment offers the best compromise to reduce biopsy rates and reduce overdiagnosis of cnpCa while minimizing the chances of missing clinically significant cancer. Evidence that it is possible to avoid SB altogether, even in the era of mpMRI before biopsy, is weak. This provides grounds for searching for new methods for diagnosing clinically significant cancer using mpMRI.

Keywords: clinically significant prostate cancer (csPC), prostate cancer (PC), multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI), transrectal ultrasound (TRUS), prostate-specific antigen (PSA).

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов: вклад в концепцию – Жолдыбай Ж.Ж., Айнакулова А.С., Толешбаев Д.К., Аманкулов Ж.М., Жакенова Д.К., Бейсен А.Б., Кабиденев А.К., Кашаев Н.А.; научный дизайн – Айнакулова А.С., Жолдыбай Ж.Ж.; исполнение заявленного научного исследования – Каракойшин К.Е.; интерпретация заявленного научного исследования – Каракойшин К.Е., Жолдыбай Ж.Ж.; создание научной статьи – Каракойшин К.Е., Жолдыбай Ж.Ж., Айнакулова А.С.

Сведения об авторах:

Каракойшин Канат Есенкулулы (корреспондирующий автор) – докторант PhD, ассистент кафедры «Визуальная диагностика», «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы 050038, мкр Дарабоз 43, кв 53, Республика Казахстан, тел. +77475168571, e-mail: kanat.karakoishin@yandex.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-4487>;

Жолдыбай Жамиля Жолдыбаевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Визуальная диагностика», «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77772101612, e-mail: joldybay.j@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0553-9016>;

Айнакулова Акмарал Сериковна – д.м.н., PhD, ассистент кафедры «Визуальная диагностика», «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017242429, e-mail: ar89@list.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1773-5145>;

Толешбаев Диас Кайратович – PhD докторант, ассистент кафедры «Визуальная диагностика», «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77475574025, e-mail: d1sk.88@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7010-8776>;

Аманкулов Жандос Мухтарович – PhD, ассистент кафедры «Визуальная диагностика», «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77013514213, e-mail: zhandos.amankulov@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7389-3119>;

Жакенова Жанар Кабдуалиевна – канд. мед. наук, доцент кафедры «Визуальная диагностика», «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77772101612, e-mail: jja18@yandex.kz, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6764-6821>;

Бейсен А.Б. – резидент, «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77474091742, e-mail: altynshash.beisen@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-9491>;

Кабиденев А.К. – резидент, «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77029999110, e-mail: asekekzzzz@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5038-2033>;

Кашаев Н.А. – резидент, «Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77054443444, e-mail: narimankasaev@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5499-7481>.

RADIOPROTECTIVE PROPERTIES OF PHYTOMEDICINES: A LITERATURE REVIEW

**G.T. NURMADIYEVA¹, B.A. ZHETPISPAEV², D.E. UZBEKOV¹, N.B. SAYAKENOV³,
Zh.U. KOZYKENOVA¹, A.K. KANATBEKOVA¹, S.E. UZBEKOVA¹, A.Sh. KYDYRMOLDINA⁴**

¹Semey Medical University, Semey, the Republic of Kazakhstan;

²L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;

³Scientific Research Institute of Forensic Expertise, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;

⁴Nazarbayev Intellectual School of Physics and Mathematics, Semey, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: Till today, antiradiation agents have been mainly found among radioprotectors synthesized from sulfur-containing compounds. The search for radioprotectors in other classes of compounds appeared to be less successful.

The study aimed to analyze the pharmacodynamics of phytopreparations used to correct disorders of the immune and antioxidant systems and purine metabolism of the body induced by radiation.

Methods: The review included publications indexed in PubMed, Medline, E-library, and CyberLeninka databases. The search was made using the Google Scholar scientific search engine. The search filters included: experimental studies performed on mice and rats over the past decade (2012 to 2022).

Results: The literary search returned an insufficient number of publications on the qualities of the action of phytopreparations, such as integrity and complexity, the versatility of action, selectivity, and organotropism. The lack of publications on side effects (except for allergic intolerance to any components of plants) requires a profound study of this topic.

Conclusion: Radiobiology should search for new non-drug means of treatment and make experiments to study the effect of phytocompositions on biochemical processes in an irradiated organism.

Keywords: ionizing radiation, metabolic processes, radioprotectors, phytomedicines, phytocompositions.

Introduction: The mechanism of action of radioprotectors has still been explained by their direct participation in various radiation and reparation processes. However, a mediated action of radioprotectors has been increasingly confirmed since the 1960s. Nowadays, several concepts explain this indirect effect through biochemical shock, sulfhydryl hypothesis, endogenous reasons for radioresistance, and some other actions [1].

The studies on chemical protection against ionizing radiation have outlined two possible mechanisms of action. First, the initial body resistance level might be increased with the help of radioprotectors and several physical factors. Second, the reasons for extensive resistance of biological objects and systems with different levels of biosystem organization are being studied. The above approaches suggest an endogenous origin of radioresistance. They attribute radioresistance to the radiation protection and sensitization systems available in the body [2].

Numerous radiologists maintain that one of the pressing environmental problems in the world is environmental pollution by waste from the mining and ore processing industries. Mineral production has a comprehensive impact on the environment [3]. Waste and by-products of industries, transport, heavy industry, the nuclear-industrial complex, mechanical engineering, instrument making, heat and power plants, pesticides, wastewater, and gases pollute the environment with heavy metals, causing an acute

global environmental problem of our time. The state of human and animal health depends upon solving this problem [4].

This study aimed to analyze the literature on the pharmacodynamics of phytopreparations used to correct disorders of the immune and antioxidant systems and purine metabolism of the body induced by radiation.

Materials and methods: A search for scientific publications on the research topic was conducted in PubMed, Medline, CyberLeninka, e-library, and Cochrane databases using the Google Scholar scientific search engine.

The search included experimental studies performed on mice and rats over the past decade (2012 to 2022), published in English, Russian and Kazakh languages, and full versions of articles with clearly formulated and statistically proven conclusions. The keywords included "ionizing radiation," "metabolic processes," "radioprotectors," "phytopreparations," and "phytocompositions."

Report summaries, newspaper publications, and personal messages were excluded from the analysis.

A total of 547 literary sources were found, from which 50 papers were selected for further analysis. After the automatic search, we performed a manual search for publications to identify other scientific sources to be included in the presented review.

Results: The resistance of biological systems to ionizing radiation depends on the content of endogenous radi-

oprotectors vs. endogenous radiosensitizers. Antiradiation drugs increase endogenous radioresistance by mobilizing the protective resources of the body and suppressing radiosensitizing processes [5]. They launch the cell regulation systems and activate the lipid peroxidation processes' monitoring system. This decreases the severity of lesions from body irradiation and intensifies reparative post-irradiation processes [6].

The endogenous background concept can explain the effect of reaching the maximum level of protection against acute radiation. Nature offers certain protective resources; protective drugs can activate these resources. Maximum use of such protective drugs promotes optimal protection for each class of compounds [7]. Speaking about the limited reserve of endogenous protective resources of the body for one class of radioprotectors, we do not assert that this reserve cannot be more capacious for the implementation of the protective effect of any other drugs, as well as multi-component formulations. The concept of the endogenous background of radioresistance also suggests that drugs modulating general resistance, including drugs that have long been used in traditional medicine to normalize the body's homeostasis, can be used for radiation protection [8].

The main incentive in the search for natural antiradiation agents was to eliminate some significant disadvantages of classical synthesized drugs. These disadvantages included toxic side effects, limited duration of use, and a decrease in protective activity at lower radiation dose rates [9]. Indeed, the use of natural drugs made it possible to obtain a therapeutic and prophylactic effect, partially or entirely devoid of the listed disadvantages. A sort of payment for those advantages was the low efficiency of natural remedies used at lethal doses of radiation. There was a danger of their ineffectiveness that could discredit the very idea of using radiation protection equipment. However, unlike classical radioprotectors, natural adaptogens stabilize homeostasis and increase nonspecific body resistance [10]. Adaptogens' varied therapeutic and prophylactic effects make them a preferred choice for pharmacological sanitation [11]. The drugs introduced into the body must have the following qualities: be completely harmless, have a wide range of therapeutic action; cause minimal changes in the normal conditions and normalize altered homeostasis; they should increase resistance to harmful effects of a wide range of factors of chemical, physical and biological nature; their normalizing effect should not depend on the direction of previous deviations of homeostasis [12, 13].

An important feature of the action of phytoadaptogens is their regulation of brain activity, expressed in the normalization of excitation and inhibition reactions, optimization of learning and memorization processes, and restoration of some biochemical disorders, including the exchange of biogenic amines [14]. An increased central nervous system reactivity is accompanied by the activation of neurohormonal regulation of internal organs, mainly the hematopoietic system, and increased dynamic accuracy of homeostasis correction. At the same time, it is known that stimulation of the formation of biogenic amines under the influence of phytoadaptogens can increase the radioresistance of ani-

mals [15]. In acute radiation sickness, preparations isolated from some highly radio-resistant plants exhibit antiradiation activity [16]. Despite low efficiency, some qualities of these drugs attract attention: they are non-toxic, can be used as a food substance during chronic irradiation and repeated administration, and increase general nonspecific body resistance [17].

Such compounds are contained in some well-known medicinal plants. These substances, jointly called "adaptogens," increase the body's resistance to extreme factors of varied nature. They can help an individual adapt to extreme conditions and be more effective in these conditions [18]. Regardless of the increased resistance to extreme factors due to adaptogens and their analogs, a comprehensive analysis of this phenomenon has not been carried out despite repeated attempts [19].

Discussion: The literature provides data on the presence of adaptogens with a significant effect on the mediator mechanisms of adaptation. They particularly influence the functioning of catecholaminergic synapses and CNS endorphin receptors. This indicates the multiplicity of potential mediator effects of plant adaptogens [20]. Many adaptogenic compounds, widely represented in the plant world, enter the body in varying amounts with food. They protect the cell membranes from destruction by free radicals caused by extreme factors and thus significantly affect the adaptation process [21]. It was discovered that a mixture of lipid peroxidation inhibitors has a synergic effect on inhibiting free radical oxidation [22]. An interaction with a free radical reduces a more active lipid peroxidation inhibitor due to the abstraction of a hydrogen atom from a less active inhibitor. This process continues until all inactive inhibitors in the mixture are consumed. Polyphenols ingested with food do not inhibit lipid peroxidation in the body but reactivate the natural non-enzymatic antioxidant system [23, 24].

Adaptogens inhibit lipid peroxidation in rat liver against the background of chronic cold stress. They reduce the concentration and accumulation of malondialdehyde and diene conjugates. This coincides with the data of other authors who found that ginseng glycosides protect yeast cells under X-ray irradiation, and Eleutherococcus extract increases the resistance of animals to the action of ionizing radiation [25]. There is evidence that adaptogens enhance anabolic processes, particularly DNA synthesis. However, probably, adaptogens do not stimulate anabolic processes but weaken the damaging effect of free radicals on cellular and subcellular structures, thus optimizing the formation of a systemic structural trace as the final stage of adaptation [26].

Of great interest are the works of radiobiologists who use the most ancient experience of traditional medicine to create therapeutic and prophylactic agents for radiation injury. Many obtained antiradiation drugs act as hemoimmunomodulating agents, hormone stimulants, detoxifiers, antineoplastic drugs, etc. [27]. They are usually low in toxicity and can be successfully combined with other components to prepare antiradiation formulations. The action of natural drugs is due to a group of complementary substances participating in the control system of the physio-

logical processes of a healthy and irradiated organism, i.e., they can be classified as adaptogens that increase the general nonspecific body resistance [28].

Polysaccharides have low toxicity and activate antioxidants. Antiradical biogenic substances are the essential components for endogenous radioresistance. They provide a long-term increase in the body's radioresistance [29]. They stimulate immunity and hemopoiesis [30].

Therapeutic and prophylactic use of the listed food multi-component phytoadaptogens invariably causes an increase in the endogenous background of resistance, normalization of lipid peroxidation processes, and replenishment of the antioxidant system reserves [31].

The antiradiation effect of some extracts and rough extracts from plant and animal tissues may be associated with the effect on the body of several biologically active compounds which complement or enhance each other, balanced by nature itself [32]. Indeed, in many cases, the activity decreases as the coarse hoods are cleaned. Such multi-component mixtures are difficult to identify, and therefore they often remain in the literature without a chemical characterization of the active principle [33]. Some publications do not report the chemical compositions and source of the drugs due to forthcoming patenting. All this complicates the systematization and assessment of antiradiation substances' mechanism of action [34].

Antiradiation natural substances have little or no toxicity. Many of them are effective even after irradiation, and some can maintain their activity for a long time after oral administration [35]. Some drugs are already being used in clinical practice. At the same time, classical synthetic radioprotectors are usually toxic and have a predominantly prophylactic rather than therapeutic effect. However, classical radioprotectors are useless in chronic irradiation of the body, especially in difficult radioecological conditions [36].

Due to an extensive experience in phytochemical research and their high applied significance, obtaining new substances of plant origin with a pronounced biological activity is among the priorities of scientific development. The domain is the "Creation of materials with specified properties by chemical methods from hydrocarbon and plant raw materials; creation of materials using nanotechnologies; obtaining pure materials and alloys with desired properties" [37]. More than 150 plant species are used in official and traditional medicine in Kazakhstan. However, many can be considered substitutes and vicarious species for generally recognized pharmacopeial plants. Their use in recent years has been expanding due to their low cost, complex therapeutic effect on the body, low toxicity, and the possibility of long-term use without side effects [38]. Among the directions being developed to search for new drugs, triterpene compounds of birch occupy a prominent place. In our country, the raw material base for obtaining triterpenoids from birch bark is practically unlimited [39].

Non-drug treatment methods are increasingly being introduced into healthcare practice. However, the level of their use does not correspond to the possibilities and significance of these therapies. Their use in practical medicine will help manage many diseases successfully and reduce the incidence of drug complications. Further phytotherapy research

might be of great value for patients living in ecologically unfavorable regions [40]. Under the influence of various non-drug methods of therapy, the body mobilizes specific mechanisms that combine into a functional system and ensure optimal functioning of the body with the lowest energy costs under these conditions. Phytotherapy is a variant of metabolic therapy. Phytotherapy fully meets the requirements for pathogenetic therapy since it directly influences tissue metabolism [41]. Significant depletion of cell bioenergetics by radiation urges to correct metabolic bioenergetic processes and restore altered functions of cells and organs. Adaptation processes can be stimulated by correcting purine and energy metabolism by non-drug means [42].

Lead belongs to the substances of the first hazard class, and it is included in the list of priority pollutants by several international organizations. In many countries of the world, national programs have been developed to reduce environmental pollution with lead and limit its negative impact on the health of the child population. Even in low concentrations, lead can cause many health disorders: immune, neuropsychiatric, hematological, etc. Scientists believe that the human body receives 40 to 70% of lead from food [43]. Also, a significant increase in urban transport pollutes the environment with fuel combustion products. So, when one liter of fuel is burned, up to 40 grams of lead gets into the air. Lead, which enters the lungs, is 10-100 times more toxic than that which enters through the stomach. Despite the developments of domestic and foreign scientists, not all aspects of the problem have been sufficiently investigated [44].

These studies were conducted using high and medium doses of heavy metals in experiments. The effect of low and ultra-low doses of metals and the simultaneous action of various physical and chemical environmental factors on the body, including the combined action of various doses of radiation, are understudied [45]. Radiation injury to the body results in immunodeficiency. The development mechanism of this condition is complex and insufficiently studied. The least studied are the effects of relatively weak ionizing radiation on the immune system. Low radiation does not produce clinical symptoms in the early stages to initiate a study of its consequences [46].

The maximum likelihood of synergism and potentiation of effects and other unfavorable environmental factors exists under the action of small doses of radiation, which contributes to a decrease in the general reactivity of the body, an increase in sensitivity to infections, and the ability to chronicle the process [47]. A combined or predominant effect of various factors depends on the radiation situation characteristics, the time of residence in the radiation risk zone, and age at testing. Studying the combined effect of low doses of gamma-radiation and heavy metal compounds is promising for Kazakhstan's and global medical science. The environment contamination with heavy metals remains a relevant issue in the settings of anthropogenic progress and increased human activity [39]. Analysis of the literature showed that the interest of many scientists attracts the immune system as an object of toxic effects of unfavorable environmental factors, which may result in the development of secondary immunodeficiency [24].

There has been an intensive search for new means of protection and therapy for radiation injuries that do not cause toxic or side effects in animals and humans in recent years. These studies focus on the use in medicine of phyto-medicines with radioprotective properties [48]. Due to the annual increase in anthropogenic impact and the deterioration of the ecological environment, it is necessary to develop a national medical, ecological and environmental program to reduce environmental pollution with heavy metals and limit its negative impact, especially on the health of the child population [49]. It is necessary to develop new innovative methods of correction and practical measures to remove heavy metals and their toxic compounds from the body to minimize the risk of adverse consequences for the health of the population of Kazakhstan. The effect of potassium dichromate and lead oxide on altered body reactivity under small doses of radiation requires further study. New pathogenetic ways shall be discovered to correct these disorders using phytocompositions [50].

Conclusion: The plurality of registered changes in all parts of the immune system during radiation damage to the body is a sign of immune dysfunctions. In this regard, the approaches to preventing and correcting immune dysfunction should be different. The study of phytomedicines and their use for radiation injury seems relevant to the above. Therefore, radiobiologists are still tasked to search for new non-drug means of treatment in an experiment and study the effect of phytocompositions on biochemical processes in an irradiated organism.

References

1. Жетписбаев Б.А., Нурмадиева Г.Т., Жетписбаева Х.С., Ибрагимова Л.А., Козыкенова Ж.У. Эффективность влияния экстракта Эминимум регеля на ПОЛ и АОЗ в центральных органах иммуногенеза при сочетанном действии фракционированной дозы гамма-излучения и эмоционального стресса // Медицина и экология. – 2018. – №4. – С. 111-120 [Zhetpisbaev B.A., Nurmadieva G.T., Zhetpisbaeva X.S., Ibragimova L.A., Kozykеноva Zh.U. Effektivnost' vliyaniya ekstrakta Eminimum regelya na POL i AOZ v central'nykh organax immunogeneza pri sochetannom deystvii frakcionirovannoy dozy gamma-izlucheniya i e'mocional'nogo stressa // Medicina i e'kologiya. – 2018. – №4. – S.111-120 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-vliyaniya-ekstrakta-eminimum-regelya-na-pol-i-aoz-v-tsentralnyh-organah-immunogeneza-pri-sochetannom-deystvii>;
2. Пак Л.А., Манамбаева З.А., Рахымжанова С.О., Олжаев С.Т., Абдыханова М.С., Адильмуратова Г.А., Ермакова Ш.Е., Лукпанова М.Л. Сосудисто-тромбоцитарное звено системы гемостаза и нарушения эндотелиальной функции при злокачественных новообразованиях у лиц, подвергавшихся антропогенному облучению // Онкология и радиология Казахстана. – 2016. – №39 (1). – С. 40-45 [Pak L.A., Manambaeva Z.A., Raxymzhanova S.O., Olzhaev S.T., Abdymhanova M.S., Adilmuratova G.A., Ermakova Sh.E., Lukpanova M.L. Sosudisto-trombotsitarnoe zveno sistemy gemostaza i narusheniya e'ndotelial'noj funktsii pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyax u lic, podvergavshixsya antropogennomu oblucheniyu // Onkologiya i radiologiya Kazaxstana. – 2016. – №39 (1). – S. 40-45 (in Russ.)]. <http://oncojournal.kz/sosudisto-trombotsitarnoe-zveno-sist/>;
3. Тусупбекова Г.А., Рахметова А.М., Молдакарывова А.Ж., Алшынбекова Г.К., Тулеуханов С.Т., Ашимханова Г.С., Кударина А.С. Основные свойства иммуномодулирующих фитопрепаратов и эффективность их применения // Вестник КазНМУ. – 2019. – №1. – С. 484-487. [Tusupbekova G.A., Raxmetova A.M., Moldakaryzova A.Zh., Alshynbekova G.K., Tuleuxanov S.T., Ashimhanova G.S., Kudarinova A.S. Osnovnyye svoystva immunomoduliruyushhix fitopreparatov i e'ffektivnost' ix primeneniya // Vestnik KazNMU. – 2019. – №1. – S. 484-487 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnyye-svoystva-immunomoduliruyuschih-fitopreparatov-i-effektivnost-ih-primeneniya>;
4. Жетписбаев Б.А., Нурмадиева Г.Т., Жетписбаева Х.С., Уразалина Н.М., Ибрагимова Л.А. Фитокоррекция обменных процессов при сочетанном действии фракционированной дозы гамма-излучения и эмоционального стресса // Вестник КазНМУ. – 2018. – №4. – С. 157-162 [Zhetpisbaev B.A., Nurmadieva G.T., Zhetpisbaeva X.S., Urazalina N.M., Ibragimova L.A. Fitokorreksiya obmennyyh processov pri sochetannom deystvii frakcionirovannoy dozy gamma-izlucheniya i e'mocional'nogo stressa // Vestnik KazNMU. – 2018. – №4. – S. 157-162 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/fitokorreksiya-obmennyyh-protsessov-pri-sochetannom-deystvii-fraktsionirovannoy-dozy-gamma-izlucheniya-i-emotsionalnogo-stressa>;
5. Ullah R., Bakht J., Shah M.R., Shafi M. Bioinspired synthesis and characterization of gold nano-particles from medicinally important *Periploca hydaspidis* and their in vitro antioxidant and antimicrobial activity // Pak. J. Pharm. Sci. – 2019. – Vol. 32, №3. – P. 1069–1080. https://applications.emro.who.int/imemrf/Pak_J_Pharm_Sci/Pak_J_Pharm_Sci_2019_32_3_1069_1080.pdf;
6. Anand K., Tiloke C., Pragalathan N., Chuturgoon A.A. Chuturgoon Phytonanotherapy for management of diabetes using green synthesis nanoparticles // J. Photochem. Photobiol. B. – 2017. – Vol. 173. – P. 626–639. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.06.028>;
7. Khoshnamvand M., Ashtiani S., Huo C., Parsa S., Liu S.J. Use of *Alcea rosea* leaf extract for biomimetic synthesis of gold nanoparticles with innate free radical scavenging and catalytic activities // J. Mol. Struct. – 2019. – Vol. 1179. – P. 749–755. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.11.079>;
8. Italiano F., Agostiano A., Belviso B.D., Caliandro R., Carrozzini B., Comparelli R., Melillo M.T., Mesto E., Tempesta G., Trotta M. Interaction between the photosynthetic anoxygenic microorganism *Rhodobacter sphaeroides* and soluble gold compounds. From toxicity to gold nanoparticle synthesis // Colloids Surf. B. – 2018. – Vol. 172. – P. 362–371. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.06.010>;
9. Din M.I., Arshad F., Hussain Z., Mukhtar M. Green adeptness in the synthesis and stabilization of copper nanoparticles: Catalytic, antibacterial, cytotoxicity, and antioxidant activities // Nanoscale Res. Lett. – 2017. – Vol. 12. – P. 638 p. <https://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/s11671-017-2399-8>;
10. Brainina K., Stozhko N., Bukharinova M., Khamzina E., Vidrevich M. Potentiometric method of plant microsuspensions antioxidant activity determination // Food Chem. – 2019. – Vol. 278. – P. 653–658. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.098>;
11. MacLean L., Karcz D., Jenkins H., McClean S., Devereux M., Howe O., Pereira M.D., May N.V., Enyedy E.A., Creaven B.S. Copper(II) complexes of coumarin-derived Schiff base ligands: Pro- or antioxidant activity in MCF-7 cells // J. Inorg. Biochem. – 2019. – Vol. 197. – P. 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110702>;
12. Moding E.J., Kastan M.B., Kirsch D.G. Strategies for optimizing the response of cancer and normal tissues to radiation // Nat. Rev. Drug Discov. – 2013. – Vol. 12. – P. 526–542. <https://www.nature.com/articles/nrd4003>;
13. Kam W.W., Banati R.B. Effects of ionizing radiation on mitochondria // Free Radic. Biol. Med. 2013. – Vol. 65. – P. 607–619. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.024>;
14. Liu C., Lin Q., Yun Z. Cellular and molecular mechanisms underlying oxygen-dependent radiosensitivity // Radiat. Res. – 2015. – Vol. 183, №5. – P. 487–496. <https://doi.org/10.1667/RR13959.1>;
15. Kim J.H., Jenrow K.A., Brown S.L. Mechanisms of radiation-induced normal tissue toxicity and implications for future clinical trials // Radiat. Oncol. J. – 2014. – Vol. 32. – P. 103–115. <https://doi.org/10.3857/roj.2014.32.3.103>;
16. Mavragani I.V., Laskaratos D.A., Frey B., Candéas S.M., Gaipi U.S., Lumniczky K., Georgakilas A.G. Key mechanisms involved in ionizing radiation-induced systemic effects. A current review // Toxicol. Res. – 2016. – Vol. 5. – P. 12–33. <https://doi.org/10.1039/c5tx00222b>;
17. Gu J., Zhu S., Li X., Wu H., Li Y., Hua F. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – 22 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095968>;
18. Aprotosoae A.C., Trifan A., Gille E., Tudor P., Bordeianu G. Can phytochemicals be a bridge to develop new radioprotective agents? // Phytochem. Rev. – 2015. – Vol. 14, №4. – P. 555–566. <https://doi.org/10.1007/s11101-014-9379-8>;
19. Lopez-Jornet P., Gomez-Garcia F., Garcia Carrillo N., Valle-Rodríguez E., Xerafin A., Vicente-Ortega V. Radioprotective effects of lycopene and curcumin during local irradiation of parotid glands in sprague dawley rats // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. – 2016. – Vol. 54, №3. – P. 275–279. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.01.013>;
20. Patil S.L., Mallaiha S.H., Patil R.K. Antioxidative and radioprotective potential of rutin and quercetin in Swiss albino mice exposed to gamma radiation // J. Med. Phys. – 2013. – Vol. 38, №2. P. – 87–92. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.111321>;
21. Kindekov I., Mileva M., Krastev D., Vassilieva V., Raynova Y., Doumanova L., Aljakov M., Idakieva K. Radioprotective effect of *Rapana thomasi* hemocyanin in gamma induced acute radiation syndrome // Biotechnol. Biotechnol. Equip. – 2014. – Vol. 28. – P. 533–539. <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.924683>;

22. Adhikari M., Dhaker A., Adhikari J., Ivanov V., Singh V., Chawla R., Kumar R., Sharma R., Karamalakova Y., Gadjeva V., Arora R. In vitro studies on radioprotective efficacy of silymarin against gamma-irradiation // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2013. – Vol. 89, №3. – P. 200–211. <https://doi.org/10.3109/09553002.2013.741285>;
23. Suman S., Datta K., Chakraborty K., Kulkarni S.S., Doiron K., Fornace A.J., Kumar K.S., Hauer-Jensen M., Ghosh S.P. Gamma tocotrienol, a potent radioprotector, preferentially upregulates expression of anti-apoptotic genes to promote intestinal cell survival // *Food Chem. Toxicol.* – 2013. – Vol. 60. – P. 488–496. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.08.011>;
24. Satyamitra M., Ney P., Graves J., Mullaney C., Srinivasan V. Mechanism of radioprotection by delta-tocotrienol: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and modulation of signalling pathways // *Br. J. Radiol.* 2012. – Vol. 85. – P. 1093–1103. <https://doi.org/10.1259/bjr/63355844>;
25. Connell P.P., Weichselbaum R.R. Small molecule derived from a natural product that mitigates radiation injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, №46. – P. 18355–18356. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318343110>;
26. Pathak R., Cheema A.K., Boca S.M., Krager K.J., Hauer-Jensen M., Aykin-Burns N. Modulation of radiation response by the tetrahydrobiopterin pathway // *Antioxidants*. 2015. – Vol. 4, №1. – P. 68–81. <https://doi.org/10.3390/antiox4010068>;
27. Pathak R., Pawar S.A., Fu Q., Gupta P.K., Berbée M., Garg S., Sridharan V., Wang W., Biju P.G., Krager K.J., Boerma M., Ghosh S.P., Cheema A.K., Hendrickson H.P., Aykin-Burns N., Hauer-Jensen M. Characterization of transgenic Gfrp knock-in mice: Implications for tetrahydrobiopterin in modulation of normal tissue radiation responses // *Antioxid. Redox Signal.* – 2014. – Vol. 20, №9. – P. 1436–1446. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5025>;
28. Kuntic V.S., Stankovic M.B., Vujic Z.B., Brboric J.S., Uskokovic-Markovic S.M. Radioprotectors - The evergreen topic // *Chem. Biodivers.* – 2013. – Vol. 10, №10. – P. 1791–1803. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201300054>;
29. Cho Y.J., Yi C.O., Jeon B.T., Jeong Y.Y., Kang G.M., Lee J.E., Roh G.S., Lee J.D. Curcumin attenuates radiation-induced inflammation and fibrosis in rat lungs // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 17, №4. – P. 267–274. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2013.17.4.267>;
30. Hejazi J., Rastmanesh R., Taleban F.A., Molana H. A pilot clinical trial of radioprotective effects of curcumin supplementation in patients with prostate cancer // *J. Cancer Sci. Ther.* – 2013. – Vol. 78. – P. 32–37. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000222>;
31. Meydan D., Gursel B., Bilgili B., Can B., Ozbek N. Protective effect of lycopene against radiation-induced hepatic toxicity in rats // *J. Int. Med. Res.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1239–1252. <https://doi.org/10.1177/147323001103900412>;
32. Fan S., Meng Q., Xu J., Jiao Y., Zhao L., Zhang X., Sarkar F.H., Brown M.L., Dritschilo A., Rosen E.M. Dim (3,3'-diindolylmethane) confers protection against ionizing radiation by a unique mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, №46. – P. 18650–18655. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308206110>;
33. Singh V.K., Newman V.L., Romaine P.L., Wise S.Y., Seed T.M. Radiation countermeasure agents: An update (2011–2014) // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2014. – Vol. 24, №11. – P. 1229–1255. <https://doi.org/10.1517/13543776.2014.964684>;
34. Johnke R.M., Sattler J.A., Allison R.R. Radioprotective agents for radiation therapy: Future trends // *Future Oncol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 2345–2357. <https://doi.org/10.2217/fon.14.175>;
35. Samarth R.M., Samarth M., Matsumoto Y. Utilization of cytogenetic biomarkers as tool for assessment of radiation injury and evaluation of radiomodulatory effects of various medicinal plants – a review // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2015. – Vol. 9. – P. 5355–5372. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S91299>;
36. Eleazu C.O., Eleazu K.C. Physico-chemical properties and antioxidative potentials of 6 new varieties of ginger (*Zingiber officinale*) // *Am. J. Food Tech.* – 2012. – Vol. 7, №4. – P. 214–221. <https://dx.doi.org/10.3923/ajft.2012.214.221>;
37. Зиналиева А.Н., Каримов Т.К., Бермагамбетова С.К. Изучение корригирующей роли фитопрепаратов антиоксидантного действия при экспериментальной интоксикации бихромата калия // *Гигиена и санитария.* – 2012. – №3. – С. 67–69 [Zinalieva A.N., Karimov T.K., Bermagambetova S.K. Izuchenie korrigiruyushhej roli fitopreparatov antioksidantnogo dejstviya pri eksperimental'noj intoksikacii bixromata kaliya // *Gigiena i sanitariya.* – 2012. – №3. – С. 67–69 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-korrigiruyushey-rol-i-fitopreparatov-antioksidantnogo-deystviya-pri-eksperimental'noj-intoksikatsii-bihromatom-kaliya>;
38. Маншарипова А.Т. Изучение антиоксидантного состава фитопрепарата для замедления процессов старения организма // *Вестник КазНМУ.* – 2010. – №5 (3). – С. 228–229. [Mansharipova A.T. Izuchenie antioksidantnogo sostava fitopreparata dlya zamedleniya processov stareniya organizma // *Vestnik KazNМУ.* – 2010. – №5 (3). – С. 228–229 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-antioksidantnogo-sostava-fitopreparata-dlya-zamedleniya-protsessov-stareniya-organizma>;
39. Skrovankova S., Misurcova L., Machu L. Antioxidant activity and protecting health effects of common medicinal plants // *Adv. Food Nutr. Res.* – 2012. – Vol. 67. – P. 75–139. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394598-3.00003-4>;
40. Paul P., Unnikrishnan M.K., Nagappa A.N. Phytochemicals as radioprotective agents - A review // *Indian J. Nat. Prod. Res.* – 2012. – Vol. 2, № 2. – P. 137–150. <https://www.semanticscholar.org/paper/Phytochemicals-as-radioprotective-agents-A-Review-Paul-Unnikrishnan/26eece9a0df3a3d2f8a320a8b167fc64809a536>;
41. Materska M., Konopa M., Rogolinski J., Slosarek K. Antioxidant activity and protective effects against oxidative damage of human cells induced by X-radiation of phenolic glycosides isolated from pepper fruits *Capsicum annuum* L. // *Food Chem.* – 2015. – Vol. 168. – P. 546–553. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.07.023>;
42. Koul A., Abraham S.K. Intake of saffron reduces γ -radiation-induced genotoxicity and oxidative stress in mice // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2017. – Vol. 27, №6. – P. 101–124. <https://doi.org/10.1080/15376156.2017.1307476>;
43. Nada A.S., Hawas A.M., Amin Nel-D., Elnashar M.M., Elmageed Z.Y. Radioprotective effect of Curcuma longa extract on γ -irradiation-induced oxidative stress in rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 90, № 4. – P. 415–423. <https://doi.org/10.1139/y2012-005>;
44. Kanatt S.R., Chawla S.P., Sharma A. Antioxidant and radioprotective activities of lemon grass and star anise extracts // *Food Biosci.* – 2014. – Vol. 6. – P. 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2014.03.002>;
45. Жетписбаев Б.А., Нурмадиева Г.Т., Козыкенова Ж.У., Аргымбекова А.С., Ибрагимова Л.А. Влияние экстракта Эминимум регеля на ПОЛ и АОЗ в периферических органах иммуногенеза при сочетанном действии фракционированной дозы гамма-излучения и эмоционального стресса // *Медицина и экология.* – 2018. – № 4. – С. 95–104. [Zhetpisbaev B.A., Nurmadieva G.T., Kozykenova Zh.U., Argymbekova A.S., Ibragimova L.A. Vliyaniye e'kstrakta E'minium regelya na POL i AO3 v perifericheskix organax immunogeneza pri sochetannom dejstvii frakcionirovannoj dozy gamma-izlucheniya i e'mocional'nogo stressa // *Medicina i ekologiya.* – 2018. – № 4. – С. 95–104 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ekstrakta-eminium-regelya-na-pol-i-a03-v-perifericheskix-organax-immunogeneza-pri-sochetannom-deystvii-fraktsionirovannoy-dozy>;
46. Жусупова Г.Е., Шалахметова Т.М., Мурзахметова М.К., Гадецкая А.В., Жусупова А.И. Антиоксидантная активность некоторых препаратов, полученных на основе растений Казахстана // *Вестник НГПУ.* – 2013. – № 5 (15). – С. 43–65. [Zhusupova G.E., Shalaxmetova T.M., Murзахmetova M.K., Gadeckaya A.V., Zhusupova A.I. Antioksidantnaya aktivnost' nekotorykh preparatov, poluchennykh na osnove rasteniy Kazaxstana // *Vestnik NGPU.* – 2013. – №5 (15). – С. 43–65 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/antioksidantnaya-aktivnost-nekotoryh-preparatov-poluchennyh-na-osnove-rasteniy-kazaxstana>;
47. Изтлеуов М.К., Абилов Т.С., Изтлеуов Е.М. Оценка индуцированного мутагенеза при воздействии хрома, бора и его коррекция // *Медицинский журнал Западного Казахстана.* – 2015. – № 2 (46). – С.62–65. [Iztleuov M.K., Abilov T.S., Iztleuov E.M. Osenka inducirovannogo mutageneza pri vozdeystvii xroma, bora i ego korrekciya // *Medicinskij zhurnal Zapadnogo Kazaxstana.* - Aktobe, 2015. - № 2 (46). – С.62–65 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-indutsirovannogo-mutageneza-pri-vozdeystvii-hroma-bora-i-ego-korreksiya>;
48. Изтлеуов Е.М., Изтлеуов М.К. Влияние масляных экстрактов солодки, лопуха и липоевой кислоты на репродуктивную функцию стрессированных крыс-самцов // *Медицинский журнал Западного Казахстана.* – 2012. – №3 (35). – С. 49–50. [Iztleuov E.M., Iztleuov M.K. Vliyanie maslyanykh e'kstraktov solodki, lopuxa i lipoevoj kisloty na reproduktivnyuyu funkciyu stressirovannykh krys-samcov // *Medicinskij zhurnal Zapadnogo Kazaxstana.* – 2012. – №3 (35). – С. 49–50 (in Russ.)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-maslyanyh-ekstraktov-solodki-lopuxa-i-lipoevoj-kisloty-na-reproduktivnyuyu-funktsiyu-stressirovannykh-krys-samcov>;
49. Қожанова Қ.Қ., Мухамедсадықова А.Ж. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы түйнекті фломис (PHLOMIS TUBEROSA L.) өсімдік шикізатының медицинада қолданылуы // *Вестник КазНМУ.* – 2018. – №4. – С. 221–223. [Kozhanova Q.Q., Muxamedsadykova A.Zh. Kazaxstan Respublikasynuñ farmaceutikalıq narıyındaғы tүйnekti flomis (PHLOMIS TUBEROSA L.) esimdik shikizatynuñ medicinada qoldanylyu // *Vestnik KazNМУ.* – 2018. – №4. – С. 221–223 (in Kazakh)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/the-use-of-vegetable-raw-materials-of-the-phlomis-tuberosa-l-in-medicine-on-the-pharmaceutical-market-of-the-republic-of-kazakhstan>;
50. Aravind P., Selvaraj H., Ferro S., Sundaram M. An integrated (electro- and bio-oxidation) approach for remediation of industrial wastewater containing azo-dyes: Understanding the degradation mechanism and toxicity assessment // *J. Hazard Mater.* – 2016. – Vol. 15, № 318. – P. 203–215. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.07.028>.

ТҰЖЫРЫМ

**ФИТОПРЕПАРАТТАРДЫҢ РАДИОПРОТЕКЦИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ:
 ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ**

**Г.Т. Нұрмадиева¹, Б.А. Жетпіспаев², Д.Е. Өзбеков¹, Н.Б. Саякенов³, Ж.У. Қозыкенова¹,
 А.К. Қанатбекова¹, С.Е. Өзбекова¹, А.Ш. Қыдырмолдина⁴**

¹«Семей медицина университеті» коммерциялық емес акционерлік қоғамы, Семей, Қазақстан Республикасы;

²Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Нур-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;

³Соттық сараптамалардың Ғылыми-зерттеу институты, Нур-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;

⁴Семей қ. физика-математика бағытындағы Назарбаев Зияткерлік Мектебі, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Күні бүгінге дейін радиацияға қарсы агенттерді іздеудегі сәтсіздіктер негізінен құрамында күкірт бар қосылыстар жүзіндегі радиопротекторлардың синтезімен байланысты болғаны әдебиеттерден мәлім. Қосылыстардың басқа түрлері негізіндегі радиопротекторларды іздеудің де сәтсіз екенін айтып кеткеніміз абзал.

Зерттеу мақсаты – сәулеленген организмдегі зат алмасу бұзылыстарын коррекциялауға арналған фитопрепараттардың фармакодинамикасын зерттеу бойынша әдебиеттерге шолуды талдау.

Әдістер: Әдеби шолуды іске қосуға ұсынылған барлық жұмыстар «Google Scholar» ғылыми іздеу жүйесі арқылы PubMed, Medline, E-library, Cyberleninka базаларында индекстелген. Таңдау алдында келесі шарттар ескерілген: ағылшын, жапон және орыс тілдерінде жарияланған соңғы 10 жыл ішіндегі тышқандар мен егеуқұйрықтарға жасалған эксперименттік зерттеулер.

Нәтижелер: Әдеби мәліметтерге сай тұтастық пен күрделілік, әрекеттің жан-жақтылығы, селективтілігі, ағзалық троптылығы сияқты дәрілік шөптердің әрекеті жеткілікті зерттелмеген; өсімдіктердің кез-келген компоненттеріне аллергиялық төзбеушілікті қоспағанда, іс жүзінде ешқандай жанама әсерлері болмайтын препараттарды тереңірек зерттеу қажет.

Қорытынды: Радиобиологтар міндеттерінің бірі фитокомпозицияның сәулеленген организмнің биохимиялық үдерістеріне әсерін зерттеу мақсатында тәжірибе жүзінде жаңа дәрілік емдеу жолдарын іздестіру болып табылады.

Түйінді сөздер: иондаушы сәулелеу, ағзаны үдерістері, радиопротекторлар, фитопрепараттар, фитокомпозициялар.

АННОТАЦИЯ

**РАДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ФИТОПРЕПАРАТОВ:
 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

**Г.Т. Нұрмадиева¹, Б.А. Жетпіспаев², Д.Е. Өзбеков¹, Н.Б. Саякенов³, Ж.У. Қозыкенова¹,
 А.К. Қанатбекова¹, С.Е. Өзбекова¹, А.Ш. Қыдырмолдина⁴**

¹Медицинский университет Семей, Семей, Республика Казахстан;

²Евразийский Национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Нур-Султан, Республика Казахстан;

³Научно-исследовательский институт судебных экспертиз, Нур-Султан, Республика Казахстан;

⁴Назарбаевская интеллектуальная школа физико-математического направления, Семей, Республика Казахстан

Актуальность: До недавнего времени успехи и неудачи в поисках противолучевых средств были связаны главным образом с синтезом радиопротекторов, относящихся в большинстве своем к серосодержащим соединениям. В других классах соединений поиски радиопротекторов велись менее успешно.

Цель исследования – анализ опубликованных данных в отношении фармакодинамики субстанций фитопрепаратов для коррекции вызванных облучением нарушений обмена веществ в организме.

Методы: В обзор были включены публикации, проиндексированные в базах данных PubMed, Medline, E-library, Cyberleninka. Поиск проводился при помощи научной поисковой системы «Google Scholar». Перед началом поиска были выставлены следующие поисковые фильтры: экспериментальные исследования, выполненные на мышах и крысах, за последние 10 лет (2012-2020 гг.).

Результаты: В ходе поиска выявлено недостаточное количество публикаций, посвященных изучению качества действия фитопрепаратов, таких как цельность и комплексность, многосторонность действия, селективность, органотропность. Недостаточное количество публикаций относительно побочных эффектов, за исключением аллергической непереносимости к какому-либо компоненту растений, требует более глубокого изучения данной темы.

Заключение: Одной из задач радиобиолога продолжает оставаться экспериментальный поиск новых немедикаментозных средств лечения с изучением влияния фитокомпозиций на биохимические процессы облученного организма.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, обменные процессы, радиопротекторы, фитопрепараты, фитокомпозиции.

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

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest.

Financing: The authors declare no financing of the study.

Authors' contributions: contribution to the study concept – Zhetpispayev B.A., Uzbekov E.D.; study design – Kozykenova Zh.U., Sayakenov N.B.; execution of the study – Kydyrmoldina A.Sh., Uzbekova S.E.; interpretation of the study results – Kanatbekova A.K.; preparation of the manuscript – Nurmadiyeva G.T.

Authors' Details:

Galiya T. Nurmadiyeva (*corresponding author*) – assistant at the Semey Medical University, Semey, Boztayev St. 17/3-139, East Kazakhstan Region, 071400, the Republic of Kazakhstan, tel. +77719754285, e-mail: amralinova_1988@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8720-349X>;

Bekbolat A. Zhetpispayev – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, tel. +77775431254, e-mail: bek210851@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8903-8560>;

Darkhan E. Uzbekov – PhD, assistant at the Semey Medical University, Semey, the Republic of Kazakhstan, tel. +77055301026, e-mail: darkhan.uzbekov@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4399-460X>;

Nurlan B. Sayakenov – Candidate of Medical Sciences, Ass. Prof., Scientific Research Institute of Forensic Expertise, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, tel. +77011810010, e-mail: nbs_forever@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-7554>;

Zhanna U. Kozykenova – PhD, Head of Pathophysiology Department, Semey Medical University, Semey, the Republic of Kazakhstan, tel. +77775835617, e-mail: alicher-02@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7420-2279>;

Araylim K. Kanatbekova – lecturer at the Semey Medical University, Semey, the Republic of Kazakhstan, tel. +77770327222, e-mail: doctor_arayka@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-9322>;

Saltanat E. Uzbekova – Candidate of Medical Sciences, Dean of Medical School at the Semey Medical University, Semey, the Republic of Kazakhstan, tel. +77764257585, e-mail: uzbekova.saltanat@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9006-120X>;

Ainur Sh. Kydyrmoldina – Candidate of Biological Sciences, PhD, lecturer, Ass. Prof. at the Nazarbayev Intellectual School of Physics and Mathematics, Semey, the Republic of Kazakhstan, tel. +77753421615, e-mail: A_kydyrmoldina@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0903-1546>.

РОЛЬ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВПЧ В ЭЛИМИНАЦИИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Р. САТАНОВА¹, Д.Р. КАЙДАРОВА¹, Е.К. КУКУБАСОВ¹, Р.О. БОЛАТБЕКОВА²,
О.О. БЕРТЛЕУОВ¹, Д.Б. КАЛДЫБЕКОВ¹

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

²ГКП на ПХВ «Алматинский онкологический центр», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак шейки матки (РШМ) является социально-значимым заболеванием, в развитии которого основную роль играет вирус папилломы человека (ВПЧ). ВПЧ является часто распространенным вирусом у сексуально активных мужчин и женщин – до 80% из них могут оказаться инфицированы к 45 годам. Всемирная организация здравоохранения с 2017 г. рекомендует всем странам мира внедрять программы ВПЧ-вакцинации с целью снижения заболеваемости и элиминации РШМ.

Цель исследования – изучить роль вакцинации против ВПЧ в элиминации РШМ в мире за последние 10 лет.

Методы: Проведен литературный обзор по базам данных PUBMED, MEDLINE, Cochrane по ключевым словам «рак шейки матки», «вакцинация», «вирус папилломы человека» за последние 10 лет. В обзор были включены результаты рандомизированных исследований и мета-анализов.

Результаты: Установлена эффективность и безопасность вакцинации от ВПЧ в странах, внедривших иммунизацию вакцинами от ВПЧ. Данные по эффективности вакцинации против ВПЧ в отношении профилактики РШМ показывают, что необходимо перейти от контроля к элиминации РШМ, связанных с ВПЧ.

Заключение: РШМ – единственное онкологическое заболевание, которое поддается профилактике с помощью вакцинации. Создание вакцин от ВПЧ и внедрение иммунизации против ВПЧ в национальные календари прививок позволило многим странам снизить распространенность ВПЧ и тем самым снизить показатели заболеваемости РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки (РШМ), вакцинация, вирус папилломы человека (ВПЧ).

Введение: Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных видов злокачественных новообразований у женщин, среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы занимает 1 место.

По данным Globocan 2020, в мире РШМ занимает 4-е место по распространенности в структуре онкопатологии среди женщин после рака молочной железы (2 261 419 случаев), колоректального рака (865 630 случаев) и рака легких (770 828 случаев) с ежегодной регистрацией 604 тысяч новых случаев и 341 тысячи смертей от данной патологии [1].

В мире одни из высоких показателей заболеваемости и смертности от РШМ зарегистрированы в странах Африки. В 2020 г. в странах Африки РШМ стал основной причиной смертности от рака среди женщин. Самые высокие показатели смертности отмечались в Эсватини (Южная Африка), где показатель смертности составил 55,7 на 100 000 тыс. женщин [1]. В странах с низким и средним уровнем дохода РШМ представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения (рисунок 1).

Установлено, что причиной развития РШМ является хроническая персистенция ВПЧ в организме. ВПЧ вызывает до 4,5% всех новых случаев РШМ в мире, что говорит о необходимости контроля распространенности ВПЧ с помощью программ вакцинации [2].

По данным Globocan, за 2020 г. в Республике Казахстан зарегистрировано 353 497 случаев заболеваемости и 200 736 случаев смертности от РШМ [1].

Несмотря на внедрение с 2008 г. Национальной программы скрининга РШМ, показатели заболеваемости и смертности от данного заболевания остаются высокими. Единственным методом предупреждения РШМ, помимо программы скрининга, является вакцинирование от ВПЧ. В 2013-2015 гг. в РК проводилась пилотная программа иммунизации ВПЧ-вакциной в четырех регионах (гг. Нур-Султан и Алматы, Павлодарская и Атырауская области). Полные дозы получили 17 295 девочек [3]. Вакцинация проводилась в школах с согласия родителей, однако проект приостановили в связи с высоким количеством отказов от вакцинации и двумя обмороками школьниц после вакцинации, что в дальнейшем привело к антивакцинальному движению.

Цель исследования – изучить роль вакцинации против ВПЧ в элиминации РШМ в мире за последние 10 лет.

Материалы и методы: Проведен литературный обзор по базам данных PUBMED, MEDLINE, Cochrane. Отбор производился по ключевым словам «рак шейки матки», «вакцинация», вирус папилломы человека». В обзор были включены результаты рандомизированных исследований, систематических обзоров и мета-анализов за последние 10 лет. При сборе данных основное внимание обращали на год выпуска статьи и достоверность результатов. В статью включены результаты 3 мета-анализов, данные ВОЗ, также проведен обзор программ вакцинации Австралии в качестве примера успешной реализации вакцинации против ВПЧ.

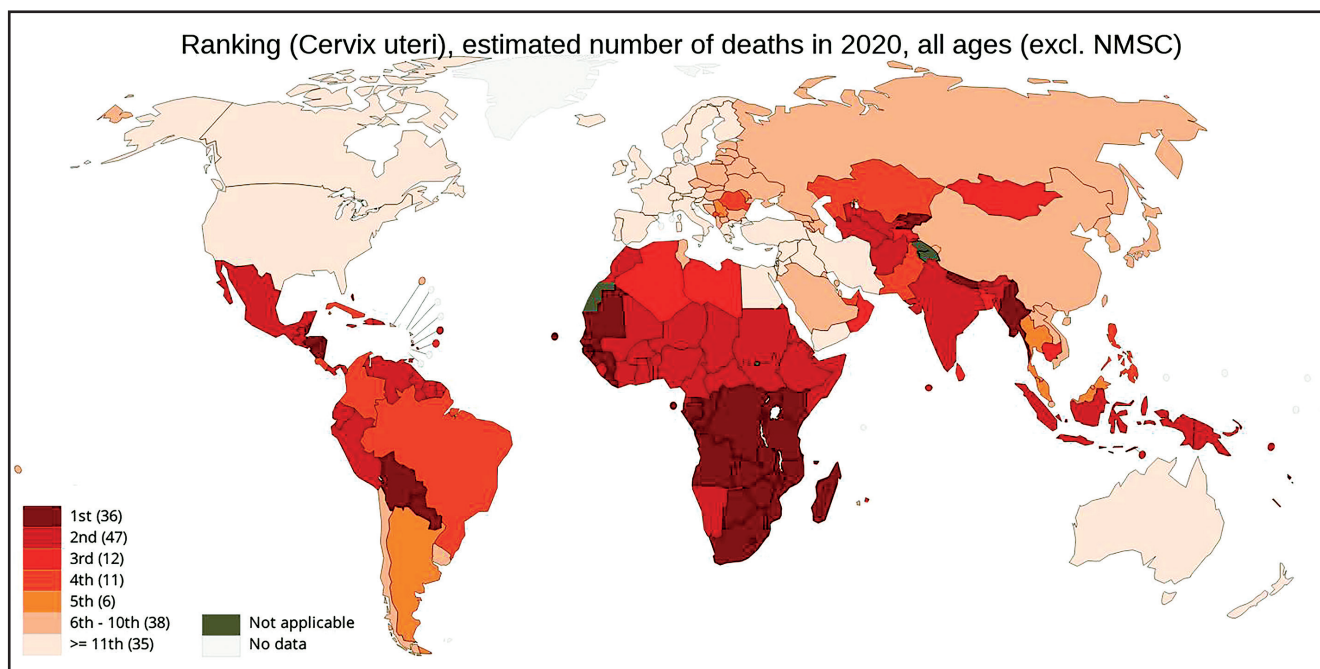


Рисунок 1 – Смертность от РШМ в мире, по данным Globocan за 2020 г. [1]

Результаты: Установлено, что ВПЧ является причиной развития РШМ. На сегодняшний день известны более 200 типов ВПЧ, из них 12 типов (ВПЧ 16/18/31/35/39/45/51/52/56/58/66/68) относятся к высокому онкогенному риску и опасны для человека, т.к. длительная персистенция ВПЧ ВР в организме женщины может вызывать развитие РШМ. Из них наиболее часто встречаются ВПЧ типов 16,18, которые в 70% случаев ответственны за развитие РШМ. ВПЧ 6 и 11 типов низкого риска РШМ ответственны за 90% генитальных кондилом [2].

РШМ является единственным онкологическим заболеванием, которое можно предупредить при

помощи первичной и вторичной профилактики. Создание вакцин против ВПЧ началась с середины 1980-х годов. Вакцина против ВПЧ доступна с 2006 года и рекомендована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) с 2009 г. Внедрение вакцинации в Национальные календари прививок во многих странах вводилось постепенно, но в настоящее время еще не достигнуты оптимальные значения полномасштабного внедрения и охвата вакцинацией [4, 5]. В мире только 107 из 194 стран, входящих в ВОЗ, внедрили вакцинацию против ВПЧ в национальный календарь прививок частично или по всей стране [6] (рисунок 2).

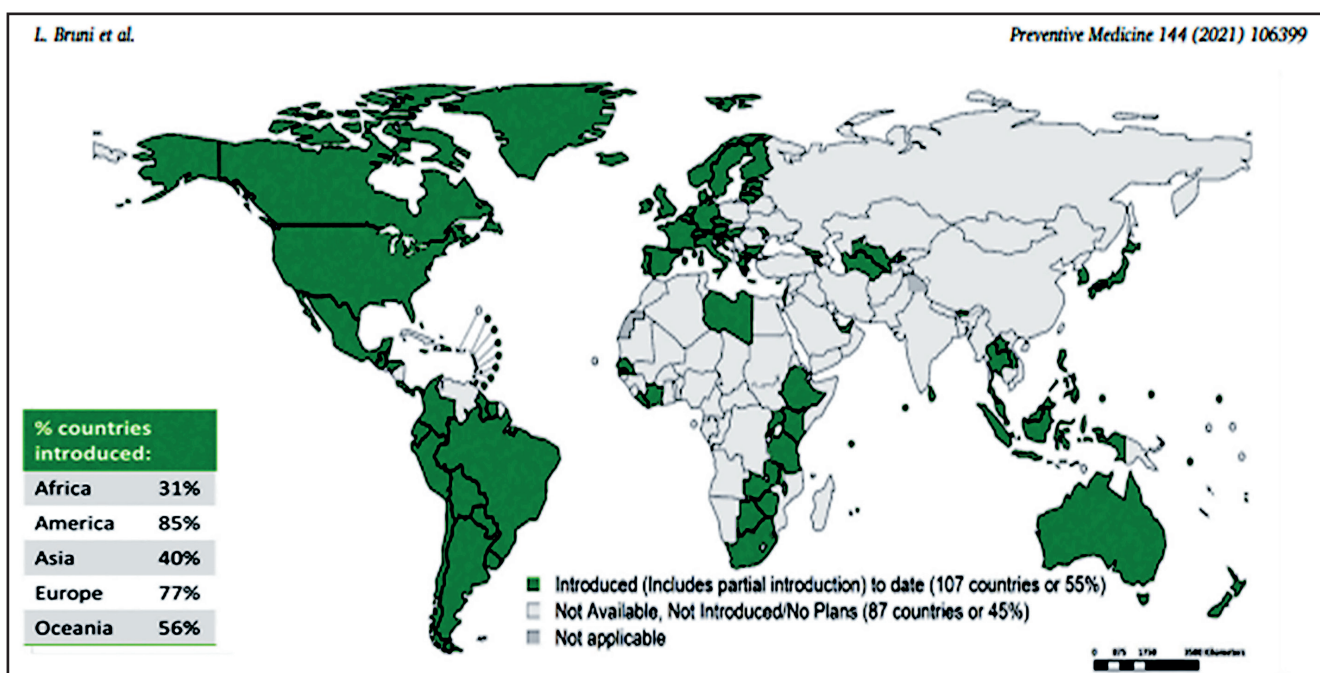


Рисунок 2 – Государства-члены ВОЗ, применяющие вакцинацию против ВПЧ в своих национальных программах иммунизации, по состоянию на июнь 2020 г. [7]

Процентные доли стран с высоким уровнем дохода, внедривших вакцинацию против ВПЧ выше, чем стран с низким или средним уровнем дохода (рисунки 3, 4). Так, США и Европа являются регионами с наибольшим охватом населения программами вакцинации – 85% и 77%, соответственно. Самые низкие показатели вакцинации достигнуты в странах Азии – 40%. Но первой страной в мире, внедрившей национальную, финансируемую государством программу вакцинации против ВПЧ, является Австралия. Реализация программы вакцинации в Австралии была начата с 2007 г. и предусматривала иммунизацию четырехвалентными вакцинами девочек в возрасте 12-13 лет; с 2009 г. в программу были также включены мальчики [8]. Программа вакцинации в Австралии показала хороший результат, в частности

распространенность ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов после внедрения вакцинации снизилась с 29% до 7% [9, 10]. Так, среди женщин возрастной группы от 18 до 24 лет распространенность ВПЧ вакцинных типов за 10 лет снизилась с 22,7% до 1,5%, в возрастной группе от 25 до 35 лет с 11,8% до 1,1%. В целом, распространенность типов ВПЧ входящих в четырехвалентную ВПЧ-вакцину (ВПЧ 6, 11, 16, 18), среди женщин в возрасте 18-35 лет снизилась на 92%. В подгруппе женщин возрастной категории от 18 до 35 лет, снижение распространенности вакцинных типов ВПЧ было на 90%, несмотря на неполный охват вакцинацией (40%) [11]. Следующим доказательством эффективности вакцинации в Австралии было снижение частоты интраэпителиальных поражений высокой степени в вакцинированных возрастных группах [12-14].

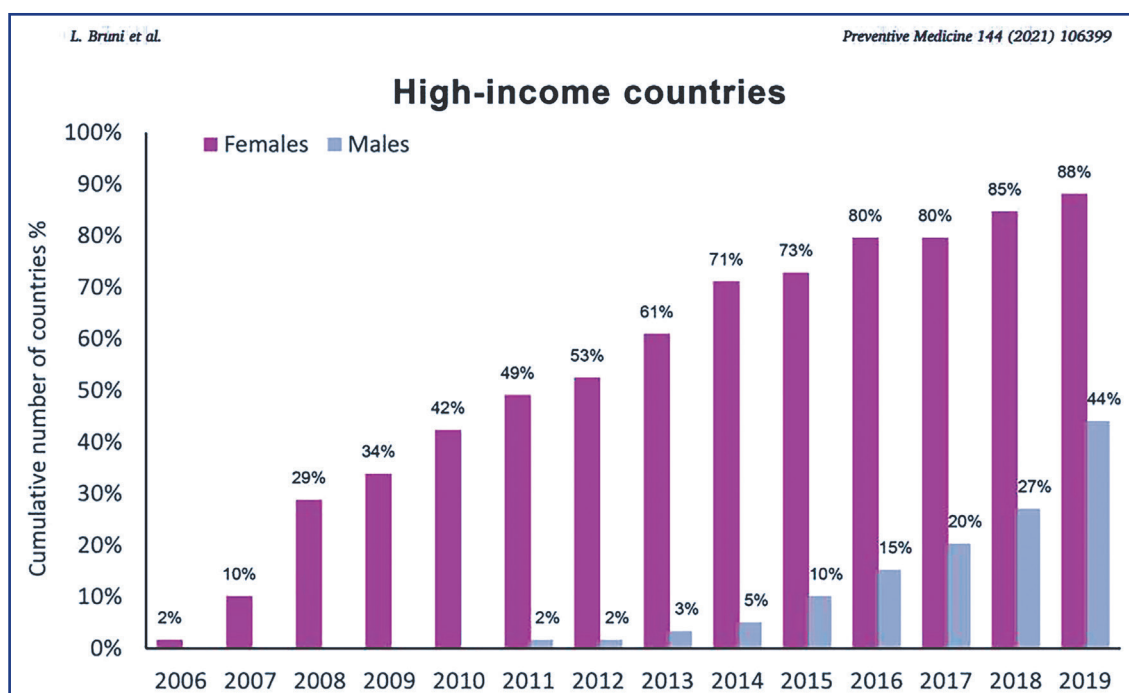


Рисунок 3 – Процентная доля стран с высоким уровнем дохода, внедривших вакцинацию против ВПЧ [7]

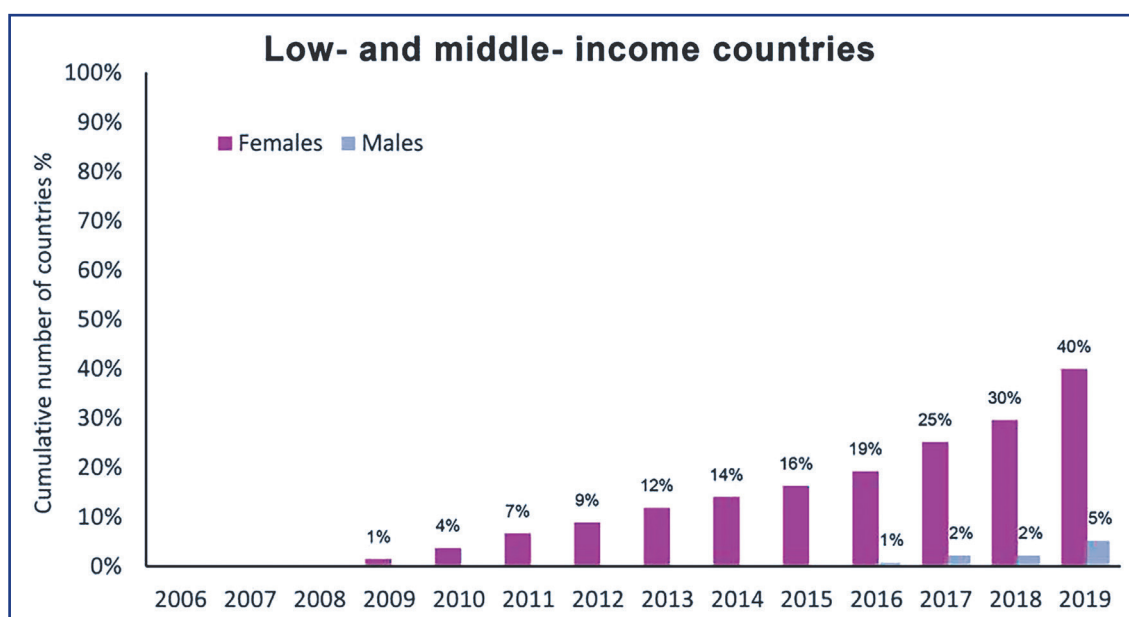


Рисунок 4 – Процентная доля стран с низким и средним уровнем дохода, внедривших вакцинацию против ВПЧ (Румыния, Лесото, Перу, Казахстан прекратили свои программы в 2011, 2012, 2013 и 2015 гг.) [7]

В США после внедрения программы вакцинации распространенность ВПЧ низкого онкогенного риска 6, 11 типов снизилась на 70-80%, ВПЧ высокого риска 16, 18 типов – на 26-56%. В странах Европы также наблюдается снижение распространенности вакцинальных штаммов ВПЧ после внедрения программы вакцинации. Например, в Швеции распространенность ВПЧ 6, 11 типов снизилась на 40 и 72%, ВПЧ 16, 18 типов – на 35-45% [15, 16]. Согласно данным мета-анализа в странах, где охват женщин вакцинацией составил не менее 50%, в 2007-2014 гг., помимо снижения распространенности ВПЧ высокого риска (16/18) на 68%, отмечается существенное снижение распространенности ВПЧ 31, 33, 45 типов на 28%, что предполагает наличие перекрестной защиты [4].

С начала внедрения программы иммунизации против ВПЧ было подсчитано, что иммунизация была нацелена только на 12% молодых девушек и к концу 2014 года по всему миру были вакцинированы только 6% девочек в возрасте от 10 до 20 лет. В 2016 году было подсчитано, что программы иммунизации против ВПЧ были нацелены только на 12% молодых девушек-подростков во всем мире, и только 6% девочек в возрасте 10-20 лет были вакцинированы к концу 2014 г. по всему миру [17]. В мае 2018 г. Генеральный директор ВОЗ выступил с новой стратегией по ликвидации РШМ с призывом к активным действиям по элиминации РШМ с целью снижения заболеваемости до 4 случаев на 100 000 человек в мире [18]. Стратегия по элиминации РШМ включают целевые показатели увеличения вакцинации против ВПЧ к 2030 г. до 90% всех девочек-подростков в мире.

Обсуждение: Эта работа представляет собой обзор мета-анализов, рандомизированных исследований, данных ВОЗ/ЮНИСЕФ по элиминации ВПЧ. Несмотря на успешные результаты вакцинации, достигнутые за последние пять лет, предстоит пройти долгий путь, чтобы выполнить план ВОЗ 2030 года. Одним из основных результатов этого обзора является значительная эффективность вакцинации против ВПЧ и интраэпителиальных нарушений шейки матки в странах с высоким охватом целевой популяции. После 5-8 лет реализации программ в странах с высоким охватом вакцинацией отмечено снижение числа интраэпителиальных изменений шейки матки на 100%, что еще раз доказывает положительный эффект иммунизации против ВПЧ в качестве профилактики РШМ [19, 20].

Также стоит отметить, что программы вакцинации более эффективны при охвате подростков обоих полов. Так, при вакцинации только девочек с охватом до 40% будут защищены 53% женщин и 36% мужчин. В сравнении, при таком же охвате у обоих полов, число защищенных лиц увеличится до 71% у женщин и 71% у мужчин. Элиминация же ВПЧ 16, 18, 6 и 11 типов возможна, если будет достигнут охват 80% девочек и мальчиков [15, 21].

Заключение: Результаты крупных многоцентровых исследований и мета-анализов показывают положительные результаты вакцинации от ВПЧ, что доказывает эффективность первичной профилактики РШМ в странах внедривших иммунизацию вакцинами от ВПЧ. Для реализации потенциала программы вакцинации и ранней защиты женского населения необходимо по возможности полный охват целевой популяции, также внедрение вакцинации в Национальный календарь прививок.

Список использованных источников:

1. International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory. GLOBOCAN 2020: Estimated number of incident cases worldwide, female, all ages (excl. NMSC). <https://clck.ru/puAuK>. 06.06.2020;
2. WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer, 24.01.2019. [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer);
3. Bolatbekova R.O., Zhylkaidarova A.Zh., Kairbayev M.R. Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology//World experience of cervical cancer screening. A review article // Онкология и радиология Казахстана, 2015, №2 – p 26-27 http://oncojournal.kz/wpcontent/uploads/2015/2015.2.36_09.pdf;
4. Drolet M., Bénard É., Boily M.-C., Ali H., Baandrup L., Bauer H., Brisson M. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and metaanalysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 15(5). – P. 565-580. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71073-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4);
5. Brisson M., Kim J.J., Canfell K., Drolet M., Gingras G., Burger E.A., Martin D., Simms K.T., Benard E., Boily M., Sy S., Regan C., Keane A., Caruana M., Nguyen D., Smith M., Laprise J., Jit M., Alary M., Bray F., Fidarova E., Elsheikh F., Bloem J., Broutet N., Hutubessy R. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395 (10224). – P. 575-590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30068-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30068-4);
6. WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update January 2020. https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/;
7. Bruni L., Saura-Lázaro A., Montoliu A., Brotons M., Alemany L., Diallo M.S., Bloem P. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019 // *Prevent. Med.* – 2021. – Vol. 144. – Art. ID 106399. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2020.106399>;
8. Department of Health and Ageing. Immunize Australia program: human papillomavirus (HPV). 14.02.2013. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/evaluation-national-hpv-program.pdf>;
9. Machalek D.A., Garland S.M., Brotherton J.M.L., Bateson D., McNamee K., Stewart M., Tabrizi S.N. Very Low Prevalence of Vaccine Human Papillomavirus Types Among 18- to 35-Year-Old Australian Women 9 Years Following Implementation of Vaccination // *J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 217(10). – P. 1590-1600. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy075>;
10. Office of the Prime Minister of Australia. A new vaccine to strengthen the health of young Australians. 08.10.2017. <http://parlinfo.aph.gov.au/parlInfo/search/display/display.w3p;query=ld%3A%22medi%2Fpressrel%2F5562151%22>;
11. Smith M., Canfell K. Impact of the Australian National Cervical Screening Program in women of different ages // *Med. J. Aust.* – 2016. – Vol. 205. – P. 359-364. <https://doi.org/10.5694/mja16.00289>;
12. Tabrizi S.N., Brotherton J.M.L., Kaldor J.M., Skinner S.R., Liu B., Bateson D., Garland S.M. Assessment of herd immunity and cross-protection after a human papillomavirus vaccination programme in Australia: a repeat cross-sectional study // *Lancet Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 14(10). – P. 958-966. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70841-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70841-2);
13. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National cervical screening program: guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. 04.12.2017. http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening;
14. Patel C., Brotherton J.M., Pillsbury A., Jayasinghe S., Donovan B., Macartney K., Marshall H. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? // *Euro Surveill.* – 2018. – Vol. 23(41). – Art. ID 1700737. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2018.23.41.1700737>;
15. Brisson M., Bénard É., Drolet M., Bogaards J.A., Baussano I., Vänskä S., Walsh C. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and metaanalysis of predictions from transmission-dynamic models // *Lancet Public Health.* – 2016. – Vol. 1(1). – P. e8-e17. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30001-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30001-9);
16. Dillner J., Arbyn M., Unger E., Dillner L. Monitoring of human papillomavirus vaccination // *Clin. Exp. Immunol.* – 2011. – Vol. 163(1). – P. 17-25. Published: 09.11.2010. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04268.x>;
17. Hall M.T., Simms K.T., Lew J.-B., Smith M.A., Brotherton J.M., Saville M., Canfell K. The projected timeframe until cervical cancer elimination in Australia: a modelling study // *Lancet Public Health.* – 2019. – Vol. 4(1). – P. e19-e27. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30183-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30183-X);
18. Bruni L., Diaz M., Barrionuevo-Rosas L., Herrero R., Bray F., Bosch F.X., Castellsagué X. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis

// Lancet Glob. Health. – 2016. – Vol. 4. – P. e453-e463. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30099-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30099-7);

19. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2018 – Conclusions and recommendations // Wkly Epidemiol. Rec. – 2018. – Vol. 49. – P. 661-680. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WER9349>;

20. Drolet M., Bénard É., Pérez N., Brisson M., Ali H., Boily M.-C., Callander D. HPV Vaccination Impact Study Group. Population-level impact and herd effects following the introduction of human

papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis // Lancet. – 2019. – Vol. S0140-6736(19). – P. 30298-30303. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30298-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30298-3);

21. Vänskä S., Luostarinen T., Baussano I., Apter D., Eriksson T., Natunen K., Nieminen P., Paavonen J., Pimenoff V., Pukkala E., Söderlund-Strand A., Dubin G., Garnett G., Dillner J., Lehtinen M. Vaccination with moderate coverage eradicates oncogenic human papillomaviruses if a gender-neutral strategy is applied // J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 222(6). – P. 948-956. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa099>.

ТҰЖЫРЫМ

ЖАТЫР МОЙНЫ ОБЫРЫН ЖОЮДАҒЫ HPV ВАКЦИНАЦИЯСЫНЫҢ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

А.Р. Сатанова¹, Д.Р. Қайдарова¹, Е.К. Қуқубасов¹, Р.О. Болатбекова², О.О. Берглеуов¹, Д.Б. Қалдыбеков¹

¹«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
²ШЖҚ "Алматы онкологиялық орталығы" КМК, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: Жатыр мойнының қатерлі ісігі әлеуметтік маңызды ауру болып табылады, оның дамуында адам папилломавирусы басты рөл атқарады. Адам папилломавирусы (АПВ) жыныстық жолмен берілетін ең көп таралған вирус болып табылады, 45 жасқа дейінгі жыныстық белсенді ерлер мен әйелдердің 80%-на әсер етеді. 2017 жылы Дүниежүзілік Денсаулық Сақтау ұйымы (ДДСҰ) АПВ вакцинациясына қатысты өз ұстанымын жариялады. ДДСҰ барлық елдерге АПВ вакцинациясын ұлттық деңгейде енгізуді ұсынып жатыр мойны қатерлі ісігінің (ЖМКІ) кездесу жиілігін айтарлықтай төмендететінін жариялады.

Зерттеудің мақсаты – қайталанатын гинекологиялық қатерлі ісік кезінде вагинэктомияның тиімділігін зерттеу.

Әдістері: соңғы 10 жылдағы әлемде жатыр мойнының қатерлі ісігін жоюдағы АПВ вакцинациясының рөлін зерттеу.

Нәтижелер: АПВ вакцинациясын енгізген елдерде АПВ вакцинациясының тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталды. Вакциналардың АПВ инфекциясының таралуын болдырмаудағы тиімділігінің дәлелі болып АПВ-мен байланысты ауруларды жоюға көшетін уақыттың пайда болғанын анықтады.

Қорытынды: Жатыр мойны обыры – вакцинация арқылы алдын алуға болатын жалғыз ісік. HPV-ге қарсы вакциналарды жасау және ұлттық егу күнтізбесіне енгізу көптеген елдерге HPV таралуын азайтуға және сол арқылы жатыр мойны обырының сырқаттауын азайтуға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: жатыр мойны обыры, вакцинация, адам папилломавирусы.

ABSTRACT

HPV VACCINATION ROLE IN CERVICAL CANCER ELIMINATION: A LITERATURE REVIEW

A.R. Satanova¹, D.R. Kaidarova¹, E.K. Kukubassov¹, R.O. Bolatbekova², O.O. Bertleuov¹, D.B. Kaldybekov¹

¹JSC «Kazakh Institute of Oncology and Radiology», Almaty, the Republic of Kazakhstan;
²Almaty Oncology Center, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Cervical cancer (CC) is a socially significant disease in the development of which the human papillomavirus (HPV) plays a central role. HPV is the most common sexually transmitted virus, affecting 80% of sexually active men and women by age 45. Since 2017, the World Health Organization has recommended that all countries implement HPV vaccination programs to reduce and eliminate CC.

The study aimed to examine the role of HPV vaccination in eliminating CC over the past decade.

Methods: The literature search was done in the PUBMED, MEDLINE, and Cochrane databases for the last ten years using the keywords «cervical cancer», «vaccination», and «human papillomavirus.» The review included the results of randomized studies and meta-analyses.

Results: The literature provides evidence of the effectiveness and safety of HPV vaccination in countries that have introduced HPV vaccine immunization. The compelling evidence for the effectiveness of HPV vaccination in preventing HPV urge to move from control to elimination of HPV-related diseases.

Conclusion: CC is only cancer that can be prevented by vaccination. The development of HPV vaccines and the introduction of HPV immunization into national vaccination schedules helped many countries reduce HPV prevalence and thus reduce HPV incidence.

Keywords: cervical cancer (CC), vaccination, human papillomavirus (HPV).

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

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Данное исследование профинансировано в рамках НТП BR11065390 (ПЦФ МЗ РК).

Вклад авторов: вклад в концепцию – Кайдарова Д.Р.; научный дизайн – Болатбекова Р.О.; исполнение заявленного научного исследования – Куқубасов Е.К., Берглеуов О.О.; интерпретация заявленного научного исследования – Сатанова А.Р., Калдыбеков Д.Б.; создание научной статьи – Сатанова А.Р.

Сведения об авторах:

Сатанова А.Р. (корреспондирующий автор) – врач-хирург, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» (АО «КазНИИОиР»), Алматы, пр-т Абая 91, Республика Казахстан, тел. +77013264533, e-mail: alima.satanova@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7863-9291>;

Кайдарова Д.Р. – академик, д.м.н., профессор, председатель правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017116593, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0969-5983>;

Куқубасов Е.К. – к.м.н., руководитель Центра онкогинекологии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77012261532, e-mail: e.kukubassov@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2034-7776>;

Болатбекова Р.О. – PhD, заведующая отделением онкогинекологии Алматинский онкологический центр, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77012221293, e-mail: r.bolatbekova@gmail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4576-5432>;

Берглеуов О.О. – врач-хирург, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77016661712, e-mail: dr.bertleuov@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6842-0269>;

Калдыбеков Д.Б. – врач-хирург, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77021020588, e-mail: dauren_bolatuly@mail.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5373-7167>.

ИЗМЕНЕНИЯ

в Руководстве для авторов журнала «Онкология и Радиология Казахстана»

Редакция принимает для публикации теоретические, научно-практические, методические статьи, литературные обзоры, случаи из практики на казахском, русском и английском языках, посвященные организации онкологической службы, эпидемиологии онкологических заболеваний, профилактике опухолевых заболеваний, диагностике предопухолевых и опухолевых заболеваний, вопросам клинической онкологии, радиологии, экспериментальной онкологии и радиобиологии, психосоциальной помощи в онкологической службе, а так же подготовке кадров.

В Руководстве для авторов произошли следующие изменения:

1. п. 3 «Объём статьи»

Рекомендуемый объём статьи – до 12 стандартных страниц[1] без учёта титульного листа и списка литературы.

2. п. 9 «Стоимость публикации»

Оплата за публикацию для сторонних авторов составляет 20,000 тенге, для сотрудников КазНИИОиР – 10,000 тг за 1 статью.

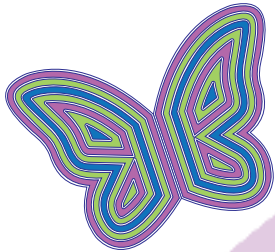
АО «КазНИИ Онкологии и Радиологии»
А05А2В4, г. Алматы, пр. Абая,91

БИН 990240007098
KZ948562203113653086 KZT
KZ878562201115945613 KZT
KZ948562203113653086 KZT
KZ498562203213653233 USD
KZ938562203213653508 EUR
KZ538562203313653565 RUB

БИК (код банка): КСJBKZKX

Наименование банка АО «Банк ЦентрКредит»,
филиал в г. АЛМАТЫ

Полный текст Руководства для авторов находится на сайте <http://oncojournal.kz/>



**Созданный
в 2008 году
общественный фонд**

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

– это некоммерческая,
неправительственная благотворительная
организация, поддерживающая все
формы борьбы против рака.

МИССИЯ ФОНДА – в объединении усилий и потенциала
всего общества ради спасения тех, кого можно спасти, и
обеспечения достойной жизни тем, кого спасти нельзя.

ЦЕЛЬ – содействие развитию онкологической службы
Казахстана, включая деятельность, способствующую:

- эффективной профилактике
- ранней диагностике
- качественному лечению
- доступной паллиативной помощи

Общественный фонд «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»

Исполнительный директор: **Гульнара Кунирова**

Юридический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Назарбаева, 148-32

Фактический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050020, ул. Бегалина, 73 А

тел: +7 (727) 973-03-03, +7 (708) 973-03-03

e-mail: oncologykz@gmail.com, web: www.oncology.kz

Банковские реквизиты:

IBAN (KZT): KZ526017131000056375

IBAN (USD): KZ406017131000054457

IBAN (EUR): KZ456017131000053785

IBAN (RUB): KZ636017131000057923

Алматинский Областной Филиал

Народного Банка Казахстана

БИК: HSBKZZKX

Кбе-18

Для спонсорских переводов:

КНП-119



ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН КҮРЕСЕЙІК
TOGETHER AGAINST CANCER
ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

ҚОҒАМДЫҚ ҚОРЫ • PUBLIC FUND • ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД

