ISSN 1684-937X

ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№3 (65) 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 кірдіңіз бе?

KazIOR
KAZAKH INSTITUTE OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY

ОНКОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ КАЗАХСТАНА

№3 (65) 2022

DOI журнала 10.52532/2521-6414 DOI выпуска 10.52532/2521-6414-2022-3-65-1-56

Научно-практический журнал Казахского НИИ онкологии и радиологии

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*

МРНТИ: 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. № 58. Тираж 500 экз.
Журнал выпускается 1 раз в квартал

Содержание

Құрметті оқырмандар!

«Қазақстанның онкологиясы мен радиологиясы» журналының 3-ші санының беттеріне қош келдіңіздер!

Редакция атынан және өз атымнан барлық авторлардан мақалаларға қойылатын талаптарға байыпты назар аударуды сұраймын. Бұл мақалаларды жариялауға қабылдау процедурасын едәуір жеңілдетеді.

Ағымдағы нөмірде: онкологиялық көмекті жетілдіру бойынша ұйымдардың жұмыс тәжірибесі, өзіндік зерттеулердің нәтижелері, әртүрлі локализациялар бойынша эпидемиологиялық жағдайды бағалау ұсынылған.

Гематология орталығының онкогематологиялық аурулары бар науқастарда емдеу тәсілдері мен тиімділігін зерттеу бойынша жобалық кеңсесінің жұмыс нәтижелерін бағалау назар аударуға тұрарлық. 2015 жылдан бастап емделіп жатқан және дерекқорға енгізілген пациенттердің сипаттамалары келтірілген.

Сондай-ақ, Сіздердің назарларыңызға ерлер мен әйелдердегі трансторакальды эхокардиография және компьютерлік томография арқылы зерттеу тақырыбын ашатын «Gender Differences in Patients with Atrial Fibrillation Shown by Transthoracic Echocardiography and Computed Tomography» атты ағылшын тіліндегі мақала ұсынылады.

Тәжірибелі тәлімгерлердің жетекшілігімен біздің докторанттар мен жас ғалымдардың авторлығының әртүрлі локализациясындағы онкологиялық аурулардың таралуы туралы әдебиеттерге шолулар ұсынылған. Егжей-тегжейлі талдау жасалып, колоректальды қатерлі ісік, жатыр мойны қатерлі ісігі және сүт безі қатерлі ісігінің онкологиялық көмегін жақсарту тенденциялары мен перспективалары көрсетілді.

Сонымен қатар, науқастардағы жіті бүйрек зақымдануы, гемопоэтикалық дің жасушаларын трансплантациялаудан кейін жіті лейкемиямен ауыратын онкопатологиясы бар науқастардағы метаболикалық бұзылулар: бірқатар жағдайлар, сондай-ақ ҚР-да өкпе қатерлі ісігі бар науқастардың өмір сүру нәтижелерін болжау моделін әзірлеудегі машиналық оқытудың рөлі секілді тақырыптарды қамтыған мақалалар сіздердің қызығушылықтарыңызды тудырады деп ойлаймыз.

Біздің журналда әртүрлі мақалалар мен ғылыми зерттеулердің нәтижелері ұсынылатынына қуаныштымыз. Біз сіздің жаңа жазбаларыңызды күтеміз, Өзіңізді қорғаңыз және ауырмаңыз!

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

Дорогие читатели!

Мы рады приветствовать Вас на страницах 3-го выпуска журнала «Онкология и радиология Казахстана»!

От имени редакции и себя лично прошу всех авторов уделять серьезное внимание требованиям, предъявляемым к статьям. Это значительно облегчит процедуру приема статей к публикации.

В текущем номере представлены: опыт работы организаций по совершенствованию онкологической помощи, результаты собственных оригинальных исследований, оценка эпидемиологической ситуации по различным локализациям.

Заслуживает внимания оценка эффективности работы проектного офиса Центра гематологии по изучению подходов к лечению и эффективности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Приведены характеристики пациентов, находившихся на лечении с 2015 года и включённых в базу данных.

Также предлагается вашему вниманию статья на английском языке «Gender Differences in Patients with Atrial Fibrillation Shown by Transthoracic Echocardiography and Computed Tomography», которая раскрывает тему обследования с помощью трансторакальной эхокардиографии и компьютерной томографии у мужчин и женщин.

Представлены обзоры литературы по распространению онкозаболеваний различных локализаций авторства наших докторантов и молодых ученых под руководством опытных наставников. Дан подробный анализ, показаны тенденции и перспективы совершенствования онкологической помощи при колоректальном раке, раке шейки матки и раке молочной железы.

Представляют интерес следующие исследования: острое почечное повреждение у больных, метаболические нарушения у пациентов с онкопатологией с острым лейкозом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: серия случаев, а также применение алгоритмов машинного обучения для разработки модели прогнозирования результатов выживаемости больных раком легких в РК.

Рады, что в нашем журнале представлены разноплановые статьи и результаты научных исследований.

Ждем ваших новых публикаций, берегите себя и будьте здоровы!

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

УДК: 616.24-006:036.65+004.8 DOI: 10.52532/2521-6414-2022-3-65-4-11

ПРИМЕНЕНИЕ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКИХ В РК

В.А МАКАРОВ[1,2], Д.Р. КАЙДАРОВА[3], С.Е. ЕСЕНТАЕВА[4], Ж. КАЛМАТАЕВА[2], М.Е. МАНСУРОВА[2], Н. КАДЫРБЕК[2], Р.Е. КАДЫРБАЕВА[2], С.Т. ОЛЖАЕВ[1], И.И. НОВИКОВ[1]

[1]КГП на ПХВ «Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника», Алматы, Республика Казахстан;
[2]НАО «Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан;
[3]АО «Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», Алматы, Республика Казахстан;
[4]НУО УО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: *В ряде исследований было показано, что модели, созданные с помощью искусственного интеллекта, являются более точными, чем обычная система стадирования TNM, поскольку они строятся на анализе большого объема данных, отражающих как биологические, так и клинические особенности течения болезни. На этом основании модели, созданные с помощью машинного обучения, были рекомендованы в качестве альтернативных или дополняющих TNM классификацию прогностических инструментов.*

Цель исследования *– оценить прогностическую значимость ряда клинико-морфологических факторов и применить алгоритмы машинного обучения для прогнозирования результатов общей выживаемости больных с раком легких.*

Методы: *Проведен анализ истории болезни пациентов с раком легкого (n=19379) из базы данных ЭРОБ за 2014-2018 гг., произведена оценка влияния факторов риска на общую выживаемость по методу Каплана-Мейера. Примененные в работе алгоритмы машинного обучения (Random Forest Classifier, Gradient Boosting Classifier, Logistic Regression Model, Decision Tree Classifier, K Nearest Neighbors (KNN) Classifier) реализованы на языке программирования Python.*

Результаты: *В нашем исследовании были проанализированы истории болезни 19 379 пациентов. На момент исследования среди мужчин были живы 6 171 больных (39,8%), при этом медиана выживаемости составила 8,3 месяцев (SE – 0,154 месяцев, 95% ДИ – 7,96-8,56). Среди женщин были живы 1 962 больных (49,5%), при этом медиана выживаемости составила 15,43 месяцев (SE – 1,0 месяц, 95% ДИ – 13,497-17,363). У большинства (61,4%) пациентов НМРЛ был диагностирован в распространенной стадии: у 9 189 человек (47,4%) – на III стадии, у 4 655 (24%) – на IV стадии. Оценка достоверности различий в медиане выживаемости ($\chi 2$=3991,6, p=0,00) указывает на прогностическую значимость и влияние стадии опухолевого процесса на выживаемость больных.*

Заключение: *Модели машинного обучения позволяют прогнозировать риск развития летального исхода больных как после хирургического лечения, так и после постановки на учет в базу данных ЭРОБ. Создание пациент-ориентированных систем поддержки принятия врачебных решений позволяет выбрать оптимальные стратегии адъювантной терапии, диспансерного наблюдения и частоты диагностических исследований.*

Ключевые слова: *рак легкого, прогностическая значимость, машинное обучение, рецидивы, общая выживаемость.*

Введение: На протяжении последних десятилетий онкопатология органов грудной клетки является главной причиной онкологических заболеваний и причиной большинства случаев смерти. Однако, несмотря на выявление болезни на ранних стадиях, часть пациентов все-таки умирает от рецидива заболевания. По данным R. Maeda, частота рецидивов у радикально пролеченных пациентов составляет почти 10% [1]. Определение рисков рецидивов и/или смертельных исходов у больных НМРЛ остается важной малоизученной проблемой. Современная система стадирования опухолей (7-ая и 8-ая классификация TNM) является наиболее часто используемым инструментом прогнозирования для НМРЛ. Тем не менее, данная классификация отражает не все важные клинические и патологические предикторы, поэтому бывает бессильна для определения персонализированного подхода в прецизионной медицине [2-4]. В ряде исследований было показано, что модели, созданные с помощью искусственного интеллекта, являются более точными, чем обычная система стадирования TNM, поскольку они строятся на анализе большого объема данных, отражающих как биологические, так и клинические особенности течения болезни [5]. На этом основании модели, созданные с помощью машинного обучения, были рекомендованы в качестве альтернативных или дополняющих TNM классификацию прогностических инструментов [6]. Обзор литературы указывает на успешное применение следующих алгоритмов машинного обучения: *Random Forest Classifier*, *Gradient Boosting Classifier, Logistic Regression Model, Decision Tree Classifier, K Nearest Neighbors (KNN) Classifier* в классификации больных РЛ по группам риска [7-12] и прогнозировании выживаемости больных РЛ [13-14].

Цель исследования – оценить прогностическую значимость ряда клинико-морфологических факторов и применить алгоритмы машинного обучения для прогнозирования результатов общей выживаемости больных с раком легких.

Материалы и методы: Проведен анализ форм 030-6/у С34 – рак легкого (n=19379) из базы данных ЭРОБ за 2014-2018 гг. Произведена оценка влияния факторов риска (пол, возраст, TNM, гистология, локализация метастатических очагов) на общую выживаемость по методу Каплана-Мейера. Создание базы данных осуществлялось в программе Microsoft Excel. Соответственно обучающий набор данных для построения моделей прогнозирования включает в себя 19379 наблюдений и 15 факторов. Нами определено три группы риска: Группа 1 – выживаемость от 0 до 12 мес., Группа 2 – 12-24 мес., Группа 3 – 24-72 мес., соответственно.

Примененные в работе алгоритмы машинного обучения *(Random Forest Classifier, Gradient Boosting Classifier, Logistic Regression Model, Decision Tree Classifier, K Nearest Neighbors (KNN) Classifier)* реализованы на языке программирования *Python*. Результаты оценивались с помощью построения матрицы ошибок, расчета метрик классификации: доли правильно классифицированных объектов *(accuracy)* при обучении и проверке *(validation)*, точности измерений *(precision)*, полноты *(recall)* Каппа-Коэна.

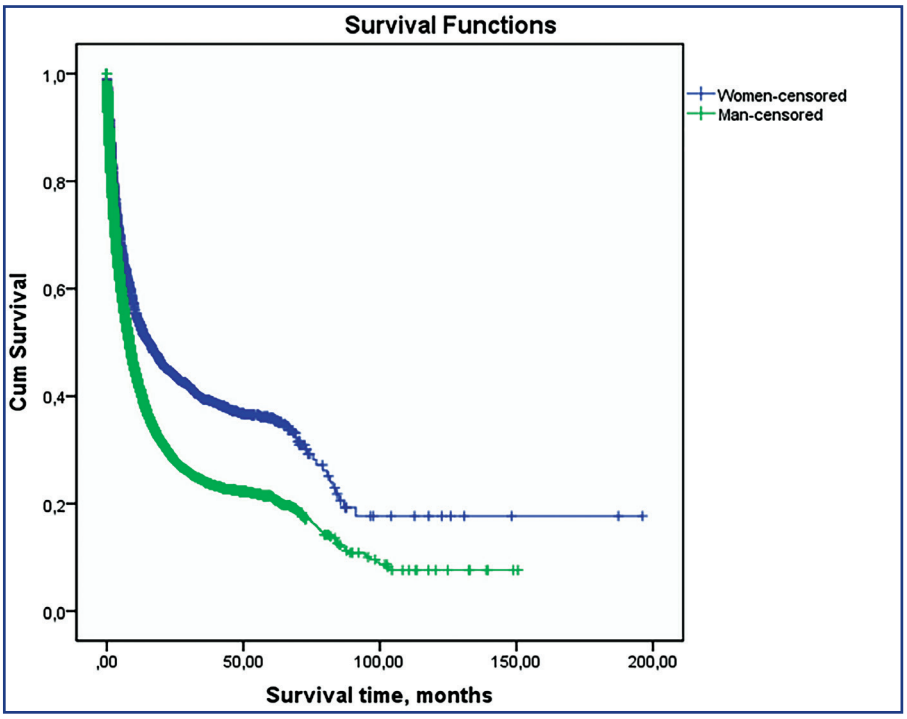
Результаты:

Оценка влияния фактора пола на выживаемость больных РЛ в РК

В нашем исследовании было проанализировано 19 379 больных, в том числе 15 494 мужчин (79,95%) и 3 885 женщин (20,04%).

На момент исследования среди мужчин были живы 6 171 больных (39,8%), при этом медиана выживаемости составила 8,3 месяцев (SE – 0,154 месяцев, 95% ДИ – 7,96-8,56). Одногодичная выживаемость среди мужчин составляла 44% (SE – 0,44), 2-летняя – 31% (SE – 4,4), 3-летняя – 26% (SE – 0,47), 4-летняя – 24% (SE – 0,49), при этом 5-летняя выживаемость достигала 23% (SE – 0,51).

Среди женщин были живы 1 962 больных (49,5%), при этом медиана выживаемости составила 15,43 месяцев (SE – 1,0 месяц, 95% ДИ – 13,497-17,363). Одногодичная выживаемость среди женщин равнялась 55% (SE – 0,84), 2-летняя – 45% (SE – 0,9), 3-летняя – 40% (SE – 0,95), 4-летняя – 38% (SE – 1,0). 5-летняя выживаемость составляла 37% (SE – 1,03) (Рисунок 1).



Легенда: ось Y - Кумулятивные показатели выживаемости; ось X - Срок выживания, месяцы

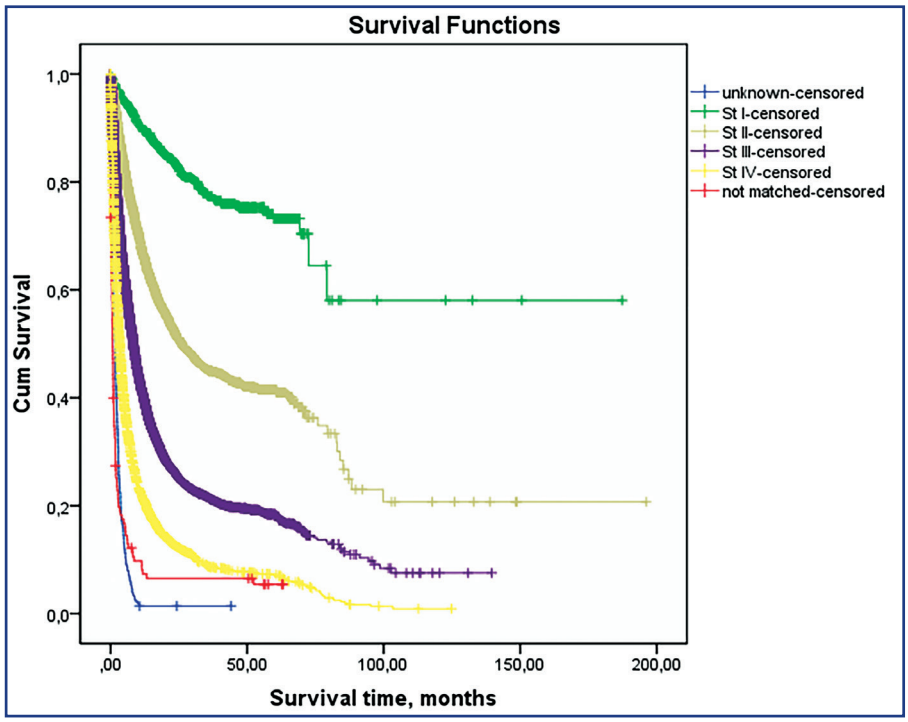
Рисунок 1 – Общая выживаемость больных в зависимости от пола, по методу Каплана-Мейера

Таким образом, очевидно, что на нашем наборе данных мужской пол является фактором риска по выживаемости при РЛ. Отмечается существенная статистически достоверная разница в медиане выживаемости мужчин и женщин с РЛ: $\chi 2=219{,}03$, $p=0{,}00$.

Влияние стадии опухолевого процесса на отдаленные результаты больных РЛ

У большинства (61,4%) пациентов НМРЛ был диагностирован в распространенной стадии: у 9 189 человек (47,4%) – на III стадии, у 4 655 (24%) – на IV стадии.

Среди больных с I стадией на конец 2018 г. были живы 845 больных (81,5%). При этом медиана не была достигнута: средние показатели выживаемости составили 125,6 месяцев, SE – 9,6 месяцев, 95% ДИ – 106,7-144,5. На момент завершения периода исследования 2 366 (57,1%) больных со II стадией были живы. Их медиана выживаемости соответствовала 26,1 месяцам, SE – 1,4 месяца, 95% ДИ – 23,3-28,8. Из 9 189 больных с III стадией в живых осталось 3 687 (40,1%) с медианой выживаемости 8,3 месяцев, SE – 0,2 месяца, 95% ДИ – 8,0-8,7. При этом к концу 2018 г. осталась в живых только четвертая часть пациентов с IV стадией заболевания – 1 183 (25,4%). Медиана выживаемости в этой группе составила 3,3 месяца, SE – 0,1 месяца, 95% ДИ – 3,1-3,5 (рисунок 2).



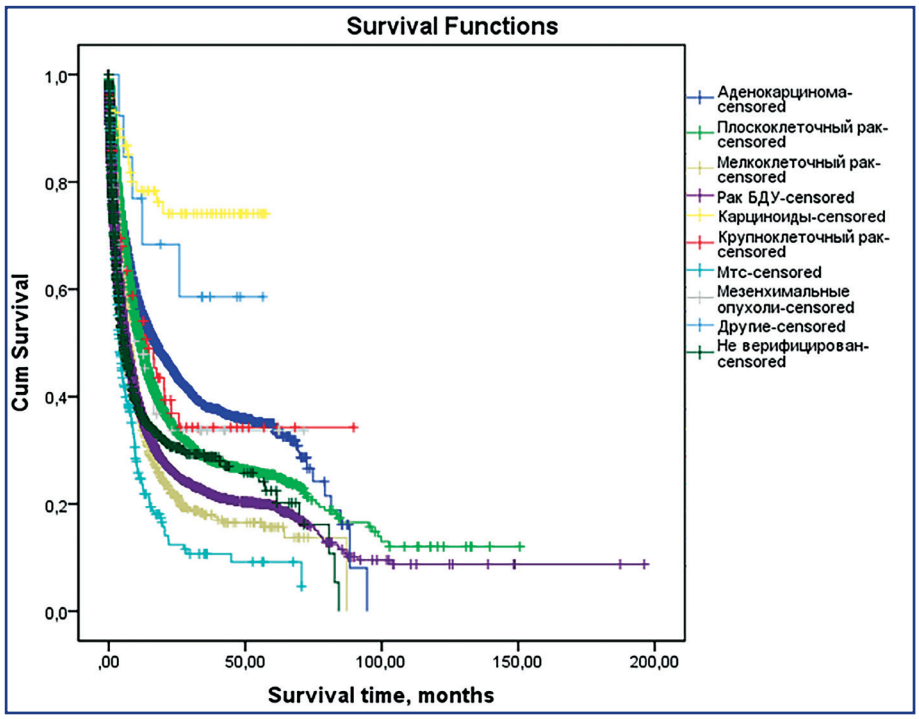
Легенда: ось Y - Кумулятивные показатели выживаемости; ось X - Срок выживания, месяцы

Рисунок 2 – Общая выживаемость больных в зависимости от стадии РЛ по методу Каплана-Мейера

Оценка достоверности различий в медиане выживаемости (χ2=3991,6, p=0,00) указывает на прогностическую значимость и влияние стадии опухолевого процесса на выживаемость больных.

Влияние морфологического типа опухоли на выживаемость больных раком легкого в РК

Из 19 379 больных, у которых был диагностирован РЛ в 2014-2018 гг., на долю аденокарциномы пришлось 18,5% (3 579 человек). На конец 2018 г. были живы 1 738 (48,6%) больных, при этом медиана выживаемости составила 17,1 месяцев, SE – 0,9 месяцев, 95% ДИ – 15,2-19,1. Среди больных плоскоклеточным раком, на долю которых пришлось 27,0% (5231), были живы 2 254 пациента (43,1%), при этом медиана выживаемости составила 11,6 месяцев, SE – 0,3 месяца, 95% ДИ – 10,9-12,3 (Рисунок 2).



Легенда: ось Y - Кумулятивные показатели выживаемости; ось X - Срок выживания, месяцы

Рисунок 3 – Общая выживаемость больных в зависимости от морфологического типа опухоли по методу Каплана-Мейера

Мелкоклеточный рак (МРЛ) был диагностирован в 1 091 (5,6%) случаях. На конец 2018 г. были живы 377 (34,6%) больных, при этом медиана выживаемости составила 7,2 месяцев, SE – 0,3 месяца, 95% ДИ – 6,5-7,99. Формы рака легкого без дополнительного уточнения (БДУ) были выявлены в 7 643 (39,4%) случаях, живы были 2 922 (38,2%) больных, при этом медиана выживаемости составила 6,2 месяцев, SE – 0,2 месяца, 95% ДИ – 5,7-6,6. Среди пациентов с аденокарциномой легких, одно-, двух-, трех-, четырехгодичная выживаемость составили 57% SE1, 45% SE1, 39% SE1 и 37% SE1, соответственно. Показатели пятилетней выживаемости составили 36% SE1. У пациентов с плоскоклеточным раком легких показатели одно-, двух-, трех- и четырехлетней выживаемости были несколько ниже и составили 51% SE1, 35% SE1, 30% SE1 и 28% SE1, соответственно. Пятилетняя выживаемость была равна 27% SE1. Для МРЛ, основные показатели выживаемости оказались еще более низкими по сравнению с НМРЛ: одногодичная выживаемость составила 39% SE2, двухлетняя – 24% SE2, трехлетняя – 21% SE 2 и четырехлетняя выживаемость – 19% SE 2. Уровень пятилетней выживаемости не превысил 20%-ного порога и составил 18% SE2.

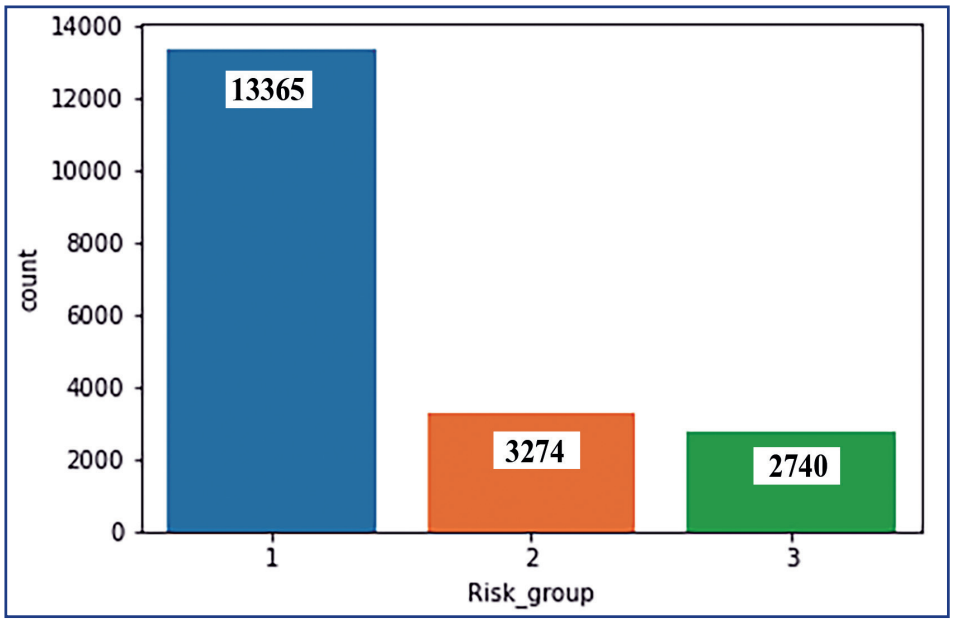
Уровень показателей выживаемости у больных с недифференцированным раком легких перекликался с таковым при МРЛ: 40% SE1, 28% SE1 и 24% SE1 для одно-, двух- и трёхлетней выживаемости, и 22% SE1 – для четырех- и пятилетней выживаемости. Одногодичная выживаемость среди больных с карциноидами составила 78% SE5. Двух-, трёх-, четырех- и пятилетняя выживаемость составила 74% SE6.

Таким образом, обязательная морфологическая идентификация злокачественных опухолей легких помогает не только в выборе тактики лечения и подбора адекватной противоопухолевой лекарственной терапии, но и способствует определению прогноза заболевания. Выявленная существенная разница в медиане выживаемости среди пациентов с различными морфологическими формами рака легкого позволяет говорить о прогностической значимости морфологического фактора (статистически разница между этими показателями оказалась достоверной, $\chi 2=623,4$ $p=0,000$).

Прогнозирование метки выживаемости больных РЛ из базы данных ЭРОБ с помощью «модели машинного обучения».

После проведения оценки потенциально значимых предикторов из базы данных ЭРОБ была сформирована обучающая выборка. Модели, созданные с помощью «модели машинного обучения», автоматически классифицируют больных с учетом многофакторных данных.

Как видно из рисунка 4, наибольшее количество больных наблюдалось в 1-ой группе риска.



Легенда: ось Y - количество пациентов; ось X - Группа риска

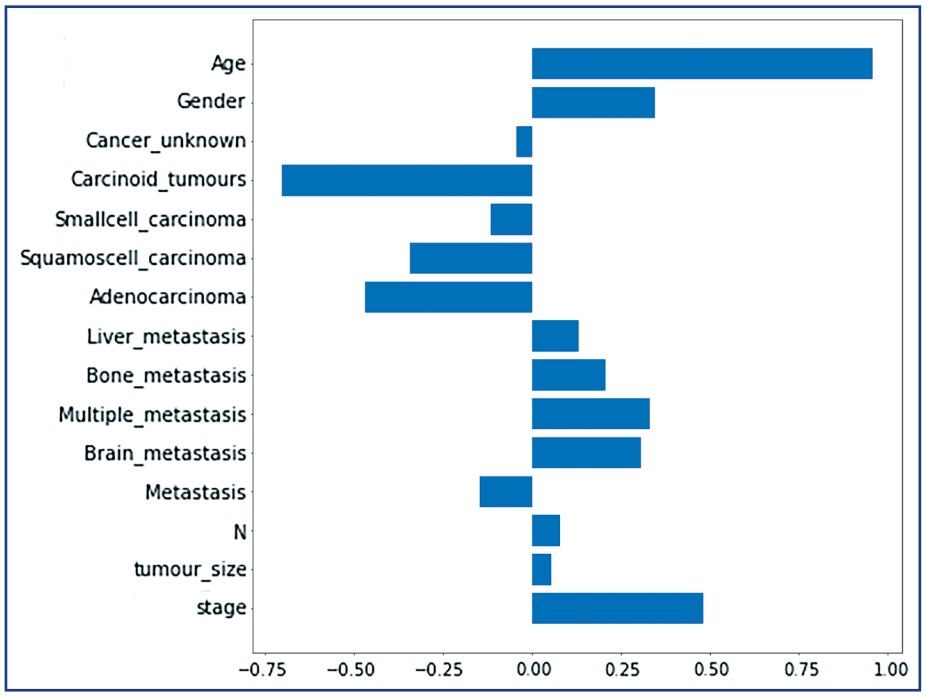
Рисунок 4 – Распределение больных РЛ по группам риска

При построении «модели машинного обучения» для нас было не ясно, какие из параметров действительно важны для нее, а какие являются избыточными (или шумовыми). Исключение избыточных параметров позволяет лучше интерпретировать данные, повысить точность модели. Во время обучения модели мы оптимизировали список отобранных признаков для повышения точности моделирования. Основными предикторами (~5%) в данных моделях были определены стадия и размер опухоли, уровень поражения лимфатических узлов (N), а также возраст пациентов (таблица 1).

Разработанные модели машинного обучения показали высокую долю правильно сгруппированных объектов классификации, т.е. высокую точность модели (*accuracy*). Наибольшая точность предсказаний на обучающем наборе была достигнута с помощью алгоритмов дерева решений (*Decision Tree*) (0,86), градиентного бустинга (*Gradient Boosting*) (0,72) и случайного леса (*Random Forest*) (0,70). При проверке (*validation*) полученных моделей показатели точности *(accuracy)* были следующими: для алгоритма градиентного бустинга – 0,70, случайного леса – 0,70, логистической регрессии – 0,69 (рисунок 5, таблица 2).

Таблица 1 – Расчет важности признаков в алгоритмах, %

Признак	Алгоритм		
	Decision Tree Classifier	Random Forest Classifier	Gradient Boosting Classifier
Stage	16,0	34,7	59,3
Tumour_size	8,6	17,2	6,0
N	9,1	17,4	8,2
Metastasis	3,7	12,9	4,3
Brain_metastasis	0,7	0,3	0,3
Multiple_metastasis	2,1	0,9	0,2
Bone_metastasis	1,0	0,2	0,3
Liver_metastasis	1,7	0,2	0,4
Adenocarcinoma	2,7	4,3	4,0
Squamoscell_carcinoma	3,4	1,6	1,4
Smallcell_carcinoma	2,0	0,2	0,1
Carcinoid_tumours	0,4	0,4	0,8
Cancer_unknown	2,5	3,4	2,6
Gender	3,6	2,9	4,3
Age	42,4	3,4	7,8
Итого	**100**	**100**	**100**



Легенда: ось Y - фактор прогноза; ось X - показатели регрессии

Рисунок 5 – Модель прогнозирования выживаемости, созданная с помощью алгоритма логистической регрессии

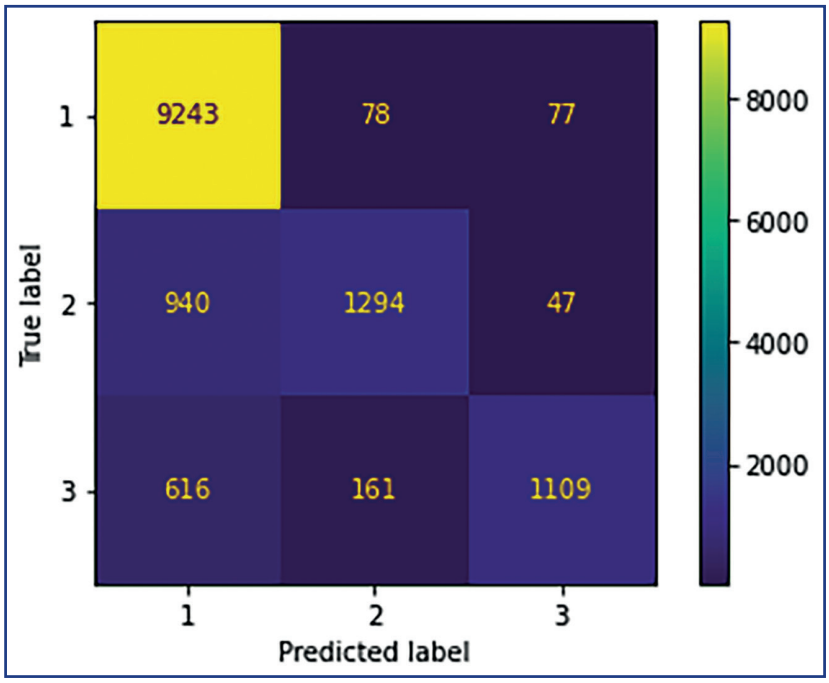
Таблица 2 – Показатели точности алгоритмов машинного обучения при обучении и проверке

Алгоритмы машинного обучения	Точность при обучении	Точность при тестировании
DecisionTreeClassifier	0,86	0,63
RandomForestClassifier	0,71	0,70
GradientBoostingClassifier	0,72	0,70
LogisticRegressionModel	0,70	0,69
K NearestNeighborsClassifier	0,75	0,68

Алгоритм дерева решений на данном наборе данных показал наилучшие характеристики (точность (*accuracy)* при обучении – 0,86, при проверке – 0,63). После подбора оптимальных параметров для модели, а именно {'C': 100, 'penalty': 'l2', 'solver': 'liblinear'}, точность (*accuracy)* при проверке составила 69%. Качество данной модели было проверено с помощью матрицы ошибок (рисунок 6), по данным которой значение степени точности измерения (*precision)* составило 0,71, полноты (*recall*) – 0,87. Показатель меры согласованности – k-Коэна – составил 0,66, что говорит о хорошем потенциале данного подхода. Другие значения составили: истинно положительная пропорция (true positive rate, TPR) – 0,98, ложно положительная пропорция (false positive rate, FPR) – 0,06, специфичность – 0,94, площадь под кривой (area under curve, AUC) – 0,98.

Прогнозирование метки выживаемости для больных, состоящих в базе данных ЭРОБ (за период 2014-2018 гг., 19 379 больных и 15 факторов) с помощью машинного

обучения позволяет сделать следующее заключение. Наилучшие модели были созданы с помощью алгоритмов машинного обучения как случайный лес, градиентный бустинг, дерево решений, логистическая регрессия. При этом были достигнуты показатели точности (*accuracy)* 72% при обучении и 70% при проверке на тестовом наборе. Для Decision Tree Classifier мера точности (*accuracy*) в обучающем наборе составила 87%, тогда как проверка на тестовом наборе показала точность в 63%. После подбора оптимальных параметров для модели с использованием {'C': 100, 'penalty': 'l2', 'solver': 'liblinear'} точность (*accuracy)* при проверке составила 69%.



Легенда: ось X – Предсказанные значения; ось У – Реальные значения

Рисунок 6 – Матрица ошибок модели прогнозирования для больных из трех групп риска базы данных ЭРОБ, созданной с помощью алгоритма дерево решений

По данным матрицы ошибок степень точности измерения (*precision)* составила 0,71, полнота (*recall*) – 0,87, критерий Коэна – 0,66, TPR – 0,98, FPR – 0,06, специфичность – 0,94, AUC – 0,98.

В данном случае построенные модели достигли допустимых для применения показателей, в связи с чем данные модели признаны работающими.

Обсуждение: Система стадирования TNM, оставаясь важным и доказанным предиктором выживания, не охватывает всех параметров болезни, что ограничивает ее возможности, как прогностического фактора риска неблагоприятного исхода. В настоящем исследовании с помощью оценки влияния на выживаемость по методу Каплана-Мейера были изучены прогностические и предиктивные биомаркеры, влияющие на прогноз заболевания. Так, например, мужской пол определен как фактор риска, поэтому стоит отметить интерес в изучения данного фактора. Предположительно, ни сам пол, как генетический фактор риска, а скорее всего связь пола с образом жизни, поведенческими факторами, работой, отношением к здоровью и др.

Применение разработанных алгоритмов также позволяет идентифицировать подгруппы больных, нуждающихся в более интенсивном наблюдении и адъювантных режимах лечения. Стратификация риска по полученным данным может способствовать изменению установленных стандартов наблюдения и лечения в пользу выбора дальнейшей лекарственной терапии и интенсивности диспансерного наблюдения. Так, пациентам с высоким риском необходимо сокращать период диспансерного наблюдения, чтобы своевременно скорректировать методы лечения в соответствии с изменениями онкологического и функционального статуса. И всё же вопрос идентификации подгрупп пациентов с высоким риском рецидива и пользой от адъювантной терапии остаётся открытым, а отбор кандидатов на химиотерапию на основе единственного фактора риска может быть неэффективным, так как для полноценного прогнозирования необходимо учитывать все атрибуты заболевания и вес каждого фактора.

В данном исследовании «модели машинного обучения» показали оптимальное сочетание между прогнозом и фактическим наблюдением, что гарантирует воспроизводимость и надежность предложенной модели. Что еще более важно, предложенная модель соответствует когорте ЭРОБ.

Алгоритмы машинного обучения представляют собой более точную прогностическую модель по сравнению с системой стадирования TNM и разработанными ранее прогностическими моделями. Пользуясь данным инструментом, врачи смогут более точно спрогнозировать выживаемость отдельных пациентов после операции и определить подгруппы больных, которые нуждаются в конкретной стратегии лечения.

Выводы:

1. При анализе факторов, влияющих на выживаемость при РЛ, выявлено, что мужской пол является фактором риска (χ2=219,03, p=0,00), тогда как женский пол отнесен к факторам благоприятного прогноза.

2. Анализ клинико-морфологических факторов показал достоверное влияние на выживаемость при РЛ таких показателей, как стадия заболевания (χ2=3991,6, p=0,00) и морфологический тип опухоли (χ2=623,4 p=0,000).

3. Оценка достоверности различий в медиане выживаемости (χ2=3991,6, p=0,00) указывает на прогностическую значимость и влияние стадии РЛ на выживаемость.

4. Классификаторы Random Forest, Gradient Boosting, Decision Tree показали себя как приемлемые классификаторы в прогнозировании группы риска (метки) общей выживаемости при РЛ.

5. Оценка «модели машинного обучения» на тестовом наборе показала допустимые параметры для применения классификаторов Random Forest, Gradient Boosting, Decision Tree в качестве вспомогательного инструмента при принятии решений.

6. Для построения модели прогнозирования, помимо алгоритма, большое значение имеет качество данных. Данные должны быть точными и в большом количестве, и иметь нормальное (гауссовское) распределение по группам риска (классам).

Заключение: Модели машинного обучения позволяют прогнозировать риск развития летального исхода больных РЛ как после хирургического лечения, так и после постановки на учет в базу данных ЭРОБ. Создание пациент-ориентированных систем поддержки принятия врачебных решений позволяет выбрать оптимальные стратегии адъювантной терапии, диспансерного наблюдения и частоты диагностических исследований.

Список использованных источников:

1. Maeda R., Yoshida J., Ishii G., Aokage K., Hishida T., Nishimura M., Nishiwaki Y., Nagai K. Long-term outcome and late recurrence in patients with completely resected stage IA non-small cell lung cancer // J. Thorac. Oncol. – 2010. – Vol. 5. – P. 1246-1250. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181e2f247;

2. Amin M.B., Greene F., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K., Meyer L., Gress D.M., Byrd D.R., Winchester D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging // CA: Cancer J. Clin. – 2017. – Vol. 67(2). – P. 93-99. https://doi.org/10.3322/caac.21388;

3. Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura J., Eberhardt W.E.E., Nicholson A.G., Groome P., Mitchell A., Bolehack V., on behalf of the International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions. The IASLC lung cancer-staging project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer // J. Thorac. Oncol. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 39-51. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009;

4. Rami-Porta R., Bolejack V., Crowley J., Ball D., Kim J., Lyons G., Rice T., Suzuki K., Thomas C.F. Jr., Travis W.D., Wu Y.-L., on behalf of the IASLC Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer // J. Thorac. Oncol. – 2015. – Vol. 10(7). – P. 990-1003. https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000559;

5. Balachandran V.P., Gonen M., Smith J.J., DeMatteo R.P. Nomograms in oncology: more than meets the eye // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16(4). – P. e173-180. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71116-7;

6. Kourou K., Exarchos K.P., Papaloukas C., Sakaloglou P., Exarchos T., Fotiadis D.I. Applied machine learning in cancer research: A systematic review for patient diagnosis, classification and prognosis // Comput. Struct. Biotechnol. J. – 2021. – Vol. 19. – P. 5546-5555. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.10.006;

7. Lynch C.M., Abdollahi B., Fuqua J.D., de Carlo A.R., Bartholomai J.A., Balgemann R.N., van Berkel V.H., Frieboes H.B. Prediction of lung cancer patient survival via supervised machine learning classification techniques // Int. J. Med. Inform. – 2017. – Vol. 108. – P. 1-8. https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2017.09.013;

8. Ramroach S., Joshi A., John M. Optimisation of cancer classification by machine learning generates an enriched list of candidate drug targets and biomarkers // Mol. Omics. – 2020. – Vol. 16(2). – P. 113-125. https://doi.org/10.1039/c9mo00198k;

9. Levitsky A., Pernemalm M., Bernhardson B.M., Forshed J., Kölbeck K., Olin M., Henriksson R., Lehtiö J., Tishelman C., Eriksson L.E. Early symptoms and sensations as predictors of lung cancer: a machine learning multivariate model // Sci. Rep. – 2019. – Vol. 9(1). – Art. ID 16504. https://doi.org/10.1038/s41598-019-52915-x;

10. Zhang X., Wang J., Li J., Chen W., Liu C. CRlncRC: a machine learning-based method for cancer-related long noncoding RNA identification using integrated features // BMC Med. Genomics. – 2018. – Vol. 11(Suppl 6). – Art. ID 120. https://doi.org/10.1186/s12920-018-0436-9;

11. Gu Q., Feng Z., Liang Q., Li M., Deng J.., Ma M, Wang W.., Liu J., Liu P, Rong P. Machine learning-based radiomics strategy for prediction of cell proliferation in non-small cell lung cancer // Eur. J. Radiol. – 2019. – Vol. 118. – P. 32-37. https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2019.06.025;

12. Bergquist S.L., Brooks G.A., Keating N.L., Landrum M.B., Rose S. Classifying Lung Cancer Severity with Ensemble Machine Learning in Health Care Claims Data // Proc. Mach. Learn. Res. – 2017. – Vol. 68. – P. 25-38. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6287925/;

13. Sena G.R., Lima T.P.F., Mello M.J.G., Thuler L.C.S., Lima J.T.O. Developing Machine Learning Algorithms for the Prediction of Early Death in Elderly Cancer Patients: Usability Study // JMIR Cancer. – 2019. – Vol. 5(2). – Art. ID e12163. https://doi.org/10.2196/12163;

14. Siah K.W., Khozin S., Wong C.H., Lo A.W. Machine-Learning and Stochastic Tumor Growth Models for Predicting Outcomes in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer // JCO Clin Cancer Inform. – 2019. – Vol. 3. – P. 1-11. https://doi.org/10.1200/CCI.19.00046.

ТҰЖЫРЫМ

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ӨКПЕНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДЫҢ ӨМІР СҮРУ КӨРСЕТКІШІ НӘТИЖЕЛЕРІН БОЛЖАМДАУ МОДЕЛІН ҚҰРАСТЫРУДАҒЫ МАШИНАМЕН ОҚЫТУДЫҢ РӨЛІ

В.А. Макаров[1,2], Д.Р. Кайдарова[3], С.Е. Есентаева[4], Ж. Калматаева[2], М.Е. Мансурова[2], Н. Кадырбек[2], Р.Е. Кадырбаева[3], С.Т. Олжаев[1], И.И. Новиков[1]

[1]«Алматы Жергілікті Көпсалалы Клиникасы» КМК ШЖҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
[2]«Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
[3]«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
[4]"Қазақстан-Ресей медициналық университеті» ҰҚУ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: *Іа сатысындағы өкпенің қатерлі ісігінің 5 жылдық жалпы өмір сүру деңгейі 73% құрайды, ал радикалды емделген пациенттерде рецидив жиілігі шамамен 10% құрайды.*

Зерттеу мақсаты *– бірқатар клиникалық және морфологиялық факторлардың болжамды маңыздылығы мен өкпе қатерлі ісігі бар науқастардың жалпы өмір сүру нәтижелерін болжау үшін машиналық оқыту алгоритмдерін қолдану мүмкіншілігін бағалау.*

Әдістер: *030-6/у с34 – өкпе обыры (n=19379) нысандарына 2014-2018 жж. ОНЭР деректер базасынан талдау жүргізілді, Каплан-Мейер әдісі бойынша жалпы өмір сүруге қауіп факторларының әсерін бағалау жүргізілді. Тиісінше, болжау модельдерін құруға арналған оқыту жиынтығы 19379 бақылау мен 15 факторды қамтиды. Жұмыста қолданылатын Машиналық оқыту алгоритмдері (Random Forest Classifier, Gradient Boosting Classifier, Logistic Regression Model, Decision Tree Classifier, K Nearest Neighbors (KNN) Classifier) Python*

бағдарламалау тілінде іске асырылған. Нәтижелер қате матрицаны құру, жіктеу өлшемдерін есептеу арқылы бағаланды: оқыту және тексеру (validation), дәлдік (precision), толықтық (recall), Каппа-Коэн кезінде дұрыс жіктелген объектілердің үлесі (accuracy).

Нәтижелері: *Біздің зерттеуімізде 19 379 науқас талданды, оның ішінде 15 494 ер адам (79,95%) және 3 885 әйел (20,04%). Зерттеу барысында қазіргі күні ерлер арасында 6 171 науқас (39,8%) тірі екендігі анықталды, бұл ретте өмір сүру медианасы 8,3 айды құрады (SE – 0,154 ай, 95% ДИ – 7,96-8,56). Әйелдер арасында 1 962 науқас (49,5%) тірі, бұл ретте өмір сүру медианасы 15,43 айды құрады (SE – 1,0 ай, 95% ДИ – 13,497-17,363). 1 037 пациентте (5,35%) аурудың I сатысында және 4 145 (21,38%) II сатысында анықталды. ӨҰЖЕҚІ науқастардың көпшілігінде (61,4%) кең таралған сатыда диагноз қойылған: 9 189 адамда (47,4%) – III сатыда, 4 655-те (24%) – IV сатыда. Өмір сүру медианасындағы айырмашылықтардың дұрыстығын бағалау (χ2=3991,6, p=0,00) ісік процесінің болжамды маңыздылығын және науқастардың өмір сүруіне әсерін көрсетеді. Сондай-ақ, өкпе қатерлі ісігінің әртүрлі морфологиялық формалары бар науқастар арасында өмір сүру медианасындағы айтарлықтай айырмашылық морфологиялық фактордың болжамды маңыздылығы туралы айтуға мүмкіндік береді (статистикалық тұрғыдан алғанда, бұл көрсеткіштер арасындағы айырмашылық сенімді болды, χ2=623,4 p=0,000).*

Қорытынды: *Машиналық оқыту модельдері хирургиялық емдеуден кейін де, ОНЭР дерекқорына тіркелгеннен кейін де науқастардың өлім қаупін болжауға мүмкіндік береді. Науқасқа бағдарланған медициналық шешімдер қабылдауды қолдау жүйесін құру адъювантты терапияның, диспансерлік бақылаудың және диагностикалық зерттеулер жиілігінің оңтайлы стратегияларын таңдауға мүмкіндік береді.*

Түйінді сөздер: *өкпенің қатерлі ісігі, болжамды маңыздылығы, машиналық оқыту, қайталанулар, жалпы өмір сүру көрсеткіші.*

ABSTRACT

THE ROLE OF MACHINE LEARNING IN THE DEVELOPMENT OF A MODEL FOR PREDICTING THE SURVIVAL OF LUNG CANCER PATIENTS IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

V.A. Makarov[1,2], D.R. Kaidarova[3], S.E. Yessentayeva[4], J. Kalmatayeva[2], M.E. Mansurova[2], N. Kadyrbek[2], R.E. Kadyrbayeva[3], S.T. Olzhayev[1], I.I. Novikov[1]

[1]«Almaty Regional Multidisciplinary Clinic» MSE on REM, Almaty, the Republic of Kazakhstan;;
[2]«Al-Farabi Kazakh National University» Non-Commercial JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
[3]«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
[4]«Kazakh-Russian Medical University» Non-Governmental Educational Institution, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: *The 5-year overall survival rate(s) in NSCLC p-stage IA is 73%, and the recurrence rate in radically treated patients is almost 10%.*

The study aimed to *evaluate the prognostic significance of several clinical and morphological factors and apply machine learning algorithms to predict the results of overall survival of patients with lung cancer.*

Methods: *The forms 030-6/y C34 – lung cancer (n=19,379) from the EROB database for 2014-2018 were analyzed, and the impact of risk factors on overall survival was assessed using the Kaplan-Meier method. Accordingly, the training data set for constructing forecasting models included 19,379 observations and 15 factors. The machine learning algorithms such as Random Forest Classifier, Gradient Boosting Classifier, Logistic Regression Model, Decision Tree Classifier, and K Nearest Neighbors (KNN) Classifier were implemented in the Python programming language. The results were evaluated by constructing an error matrix, calculating classification metrics: the proportion of correctly classified objects (accuracy) during training and validation (validation), accuracy (precision), completeness (recall), Kappa-Cohen.*

Results: *In our study, 19,379 patients were analyzed, including 15,494 men (79.95%) and 3,885 women (20.04%). At the time of the study, 6,171 men (39.8%) and 1,962 women (49.5%) were alive. Median survival was 8.3 months (SE – 0.154 months, 95% CI – 7.96-8.56) in men and 15.43 months (SE – 1.0 months, 95% CI – 13.497-17.363) in women. At diagnosis, 1,037 patients (5.35%) had stage I disease, other 4,145 (21.38%) had stage II. Most patients (61.4%) had advanced stage NSCLC: 9,189 people (47.4%) were diagnosed with stage III, and 4,655 (24%) – with stage IV. The reliability of differences in median survival (χ2=3991.6, p=0.00) indicated the prognostic significance of the tumor process stage and its influence on the patient's survival. Also, the revealed significant difference in the median survival of patients with various morphological forms of lung cancer suggests the prognostic significance of the morphological factor (the difference between those indicators was statistically significant, χ2=623.4 p=0.000).*

Conclusion: *Machine learning models can predict the risk of fatal outcomes for patients after surgical treatment and registration in the EROB database. The creation of patient-oriented systems to support medical decision-making makes it possible to choose the optimal strategies for adjuvant therapy, dispensary observation, and frequency of diagnostic studies.*

Keywords: *lung cancer, prognostic significance, machine learning, relapses, overall survival.*

Прозрачность исследования: *Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.*
Конфликт интересов: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Вклад авторов: *вклад в концепцию – Макаров В.А., Кайдарова Д.Р., Есентаева С.Е., Олжаев С.Т., Новиков И.И.; научный дизайн – Макаров В.А., Есентаева С.Е., Калматаева Ж.А.; исполнение заявленного научного исследования – Макаров В.А., Мансурова М.Е., Кадырбек Н., Кадырбаева Р.Е.; интерпретация заявленного научного исследования – Макаров В.А., Мансурова М.Е., Кадырбек Н.; создание научной статьи – Макаров В.А., Мансурова М.Е., Кадырбек Н., Кадырбаева Р.Е.*

Сведения об авторах:
Макаров Валерий Анатольевич – зав. хирургическим отделением, Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77017750830; e-mail: makaroff_valeriy@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2120-5323;
Кайдарова Диляра Радиковна – д.м.н., профессор, академик НАН РК, председатель Правления АО «КазНИИОиР», президент Ассоциации онкологов и радиологов РК, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77017116593; e-mail: kazior@onco.kz, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2120-5104;
Есентаева Сурия Ертугыровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии, Казахско-Российский Медицинский Университет, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77077942910, e-mail: surya_esentay@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7087-1440;
Калматаева Жанна – д.м.н., профессор, декан факультета медицины и общественного здравоохранения, Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77772187666, e-mail: Zhanna.Kalmatayeva@kaznu.kz, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5562-1969;
Мансурова Мадина Есимхановна – преподаватель, Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел: + 77014151960, e-mail: madina.mansurova@kaznu.kz, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9680-2758;
Кадырбек Нургали – преподаватель, Казахский Национальный Университет им. аль-Фараби, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77079890989, e-mail: mailto:mnurgaliqadyrbek@gmail.com, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5461-8899;
Кадырбаева Рабига Есенгаликызы (корреспондирующий автор) – химиотерапевт, АО «Казахский Научно-Исследовательский Институт Онкологии и Радиологии», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77074023344; e-mail: rabiga-92@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8254-8675;
Олжаев Саяхат Турарбекович – директор Алматинской региональной многопрофильной клиники, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77017749999, e-mail: S.Olzhayev20@gmail.com, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3312-323X;
Новиков Игорь Игоревич – заместитель директора по лечебной части, Алматинская Региональная Многопрофильная Клиника, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77773640684, e-mail: mailto:migor-novikov-1982@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7015-6770.

УДК: 616.15-006:082.6

DOI: 10.52532/2521-6414-2022-3-65-12-18

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОЕКТНОГО ОФИСА ТОО «ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ»

И.А. ПИВОВАРОВА[1], Л.Г. ТУРГУНОВА[2], А.А. КЛОДЗИНСКИЙ[1], М.Н. БУТЮГИНА[2], М.А. КАХАНОВА[2] , Н.Е. АНТОНОВА[2]

[1]ТОО «Центр гематологии», Караганда, Республика Казахстан;
[2]НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: *Успешное достижение стратегических целей, стоящих перед медицинскими организациями, во многом определяется умением находить пути их решения с учетом имеющихся и предполагаемых ресурсов. В настоящее время Офис управления проектами (ОУП) является важным звеном в работе медицинских организаций, его использование помогает эффективно достигать поставленных целей. Наряду с оказанием качественной медицинской помощи, вопросы получения достоверной информации о заболеваемости, терапевтических решениях, результатах лечения и выживаемости пациентов с онкогематологическими заболеваниями в условиях внедрения современной диагностики, высокотехнологичных методов лечения приобрели особую актуальность. В статье описан опыт работы проектного офиса ТОО «Центр гематологии» как инструмента для создания базы данных пациентов с гемобластозами.*

Цель исследования: *оценить эффективность работы проектного офиса ТОО «Центр гематологии» по изучению подходов к лечению и его эффективности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.*

Методы: *Был проанализирован опыт работы проектного офиса, созданного в ноябре 2020 года в ТОО «Центр гематологии» (Караганда, Республика Казахстан). В задачи проектного офиса входил анализ данных пациентов с онкогематологическими заболеваниями, находившихся на лечении в филиале ТОО «Центр гематологии» в г. Усть-Каменогорске с 2015 года по 2021 год и в филиале в г. Караганде с 2018 года по 2021 год. На основе данных информационной системы ТОО «Центра гематологии» была создана база пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которая поддерживает расчеты нозологической структуры в зависимости от категории линии терапии, а также позволяет составить «портрет» пациента для выбора схем лечения.*

Результаты: *Представлены необходимые условия работы ОУП: план, конкретный результат, специально организованная команда, временной интервал; проведен анализ эффективности работы ОУП. В результате были получены данные, позволяющие оценить объем, уровень и эффективность лечебно-диагностической помощи в рамках указанных нозологий, что стало обоснованием для совершенствования имеющейся системы диспансеризации и маршрутизации пациентов.*

Заключение: *Результаты работы ОУП ТОО «Центр гематологии» по изучению структуры и эффективности лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями показали целесообразность использования проектного управления в медицинских организациях.*

Ключевые слова: *проектный офис, онкогематология, проектное управление.*

Введение: Важными инструментами достижения целей в современной структуре здравоохранения являются медицинские организации. Наряду с непосредственным оказанием лечебно-диагностических услуг населению, что, безусловно, остается их приоритетной задачей, обеспечение надлежащей медицинской помощи требует от медицинских организаций участия в планировании объемов медицинской помощи, разработке и внедрении клинических протоколов, подготовке медицинских кадров, проведении исследовательских работ.

Ключевым фактором успешной работы в условиях необходимости одновременного планирования и выполнения нескольких стратегических направлений является хорошо организованная система мониторинга. Офис управления проектами (Project Management Office, PMO) является одной из эффективных организационных структур, созданных для облегчения руководства проектами. Данный подход был внедрен в середине 1960-х годов в военном, аэрокосмическом и гражданском строительстве (CRAWFORD, 2002) [1]. Согласно определению Свода знаний по управлению проектами (PMBOK) Института управления про-ектами (PMI), «проект – это временное предприятие, направленное на создание уникального продукта, услуги или результата» [2]. Термин «управление проектами», который используется в разных сферах, подразумевает систематическое планирование, организацию, а затем поэтапное выполнение шагов с максимальным приложением «знаний, навыков, инструментов и методов к работам проекта для удовлетворения требований, предъявляемых к проекту» [3]. В настоящее время проектное управление является критически важным деловым навыком, применение которого позволяет эффективно достигать поставленных целей [4, 5].

Одной из проблем, стоящих перед онкогематологической службой, является потребность в подробной, достоверной информации о заболеваемости, диагностике, распределении пациентов по применяемой терапевтической стратегии и ее реализации, результатах лечения, качестве жизни и выживаемости больных. Особая актуальность этой проблемы обусловлена не только сохраняющимся ростом онкогематологической заболеваемости, но также успехами современной гематологии, разработкой и внедрени-

ем высокотехнологичных дорогостоящих методов лечения, необходимостью планирования объемов медицинской помощи, рационального распределения финансовых средств. В настоящее время в Казахстане отсутствует онкогематологический реестр, содержащий полную информацию о пациентах. Экстраполировать результаты клинических исследований в реальную клиническую практику затруднительно, так как известно, что во всем мире большинство пациентов, не соответствующих критериям включения, остаются за рамками клинических исследований [6].

В доступной литературеУдалось обнаружить сравнительно немного работ, посвященных эффективности РМО в медицинских организациях. Остаются открытыми вопросы разработки критериев и факторов эффективности проектного управления в здравоохранении [7, 8].

Цель исследования – оценить эффективность работы проектного офиса ТОО «Центр гематологии» по изучению подходов к лечению и его эффективности у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Материалы и методы: Был проанализирован опыт работы проектного офиса, созданного в ноябре 2020 года в ТОО «Центр гематологии» (Караганда, Республика Казахстан). В задачи проектного офиса входил анализ данных пациентов с онкогематологическими заболеваниями, находившихся на лечении в филиале ТОО «Центр гематологии» в г. Усть-Каменогорске с 2015 года по 2021 год и в филиале в г. Караганде с 2018 года по 2021 год.

В группу изучаемых нозологий были включены все пациенты, состоящие на диспансерном учете в ТОО «Центр гематологии» с острыми лейкозами (ОЛ), множественной миеломой (ММ), хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ), хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ), хроническим миелолейкозом (ХМЛ), миелодиспластическим синдромом (МДС). Общий объём выборки составил 1190 человек. Информация была извлечена из базы медицинской информационной системы (МИС) Центра гематологии по предварительно выбранным полям запроса в соответствии с поставленными задачами.

Статистический анализ проводился при помощи программы SPSS 23. Категориальные данные представлены в виде частот и процентов. Оценка различий проводилась с помощью метода Краскела-Уоллиса, критерия Манна-Уитни, за статистически значимый уровень при сравнении групп принят p=0,05. Общая выживаемость (OS) считалась с момента установления диагноза и до последнего контакта с пациентом/смерти пациента. Под безрецидивной (бессобытийной) выживаемостью понимали период от даты ремиссии до констатации рецидива/прогрессии. Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана-Мейера.

Результаты: В ходе работы проектного офиса организована рабочая группа, включающая сотрудников Центра, медицинского университета, резидентов. Был разработан и представлен план работы, состоящий из трех блоков:

I. Операционный блок: заключение соглашения о неразглашении персонифицированных данных членами рабочей группы для доступа к базе медицинской информационной системы (МИС), проведение инструктажа по работе с МИС, подготовка таблиц по соответствующим нозологиям по филиалам в г. Караганде (2019-2020 гг.) и г. Усть-Каменогорске (2018-2020 гг.);

II. Производственный: статистический анализ данных с расчетом структуры схем по нозологиям в зависимости от категории линии терапии, составление «портрета» пациента с целью обоснования выбора схем лечения;

III. Организационный блок: формирование и обсуждение отчета по нозологиям и типу стационара, подготовка публикации с описанием дизайна и результатов работы.

По мероприятиям каждого блока были определены сроки выполнения и ответственные лица. Начало работы проекта – 01.03.2021 года, окончание – 01.04.2021 года. С целью обсуждения и осуществления мониторинга работы проектного офиса были утверждены день недели и время проведения совещаний.

Был определён «типичный портрет» пациентов, количество и структура линий (категории «1 линия», «2 линия», «3 линия») химиотерапии, эффективность лечения согласно общепринятым критериям в зависимости от нозологии, общая и безрецидивная (бессобытийная) выживаемость пациентов, маршрут пациента в зависимости от конкретной программы химиотерапии.

Как показал опыт работы в проектном офисе, в I блоке самым трудоемким и затратным по времени независимо от нозологии оказались выборка данных и заполнение таблиц по нозологиям. Так, среди пациентов круглосуточного стационара (1190 человек), пациенты с онкогематологическими заболеваниями, в частности с Ph-негативными ХМПЗ, ХЛЛ, ММ, хроническим миелолейкозом, ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами и МДС составили 775 человек (65,1%) (рисунок 1).

Среди них превалировали пациенты с Ph-негативными ХМПЗ – 244 (32%) и ОЛ – 134 (17%). ХЛЛ и ММ имели сравнимую частоту – 122 (16%) и 114 (15%), соответственно. Также зарегистрированы 71 (9%) пациент с хроническим миелолейкозом и 39 (5%) – с МДС. Пациенты с ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами (коды МКБ 10 C81.0-C88.0) составили 6%, так как в Карагандинской и Восточно-Казахстанской областях лечение указанной группы пациентов проводится преимущественно на базе онкологических центров. Фактические данные распространения нозологий в условиях стационара не соответствуют данным популяционной распространённости. Так, ХМЛ, являющийся одним из наиболее распространенных лейкозов у взрослых, регистрировался в стационарах лишь в 9% случаев. Учитывая то, что пациенты с ХМЛ имеют возможность молекулярной оценки только в условиях стационара, полученные данные свидетельствуют о существующих проблемах диспансеризации.

При заполнении таблиц по нозологиям выявлены трудности, связанные с отсутствием данных обследования или диагностики у пациентов, которым диагноз был установлен до 2015 года в Восточно-Казахстанской и до 2018 года в Карагандинской областях. Так, например, иммунофенотипирование не выполнено у 14 (11,4%) пациентов с ХЛЛ. Из них, 8 (57,1%) не наблюдались у гематолога в течение последних 3 лет, трое (21,4%) были направлены в дневной стационар с целью дообследования и не явились на госпитализацию, три пациента скончались. в группе пациентов с хроническими Ph-негативными ХМП3 (244 человека) были выявлены проблемы, связанные с отсутствием регулярной системы мониторинга ответа на лечение, вида терапии, частоты и структуры осложнений. На наш взгляд, в первую очередь, это обусловлено недостаточно отлаженной системой диспансерного наблюдения, преимущественной верификацией диагноза у большинства пациентов в период, когда отсутствовала возможность обследования в соответствии с современными стандартами. В настоящее время цитогенетические, молекулярно-генетические методы, иммунотипирование сыворотки крови и мочи, определение свободных легких цепей применяются в полном объеме. Например, группа молекулярного риска по классификации ELN 2017 [9] определена у 100% пациентов с ОМЛ, диагносцированных в течение анализируемого периода и получавших стандартную или низкоинтенсивную химиотерапию.

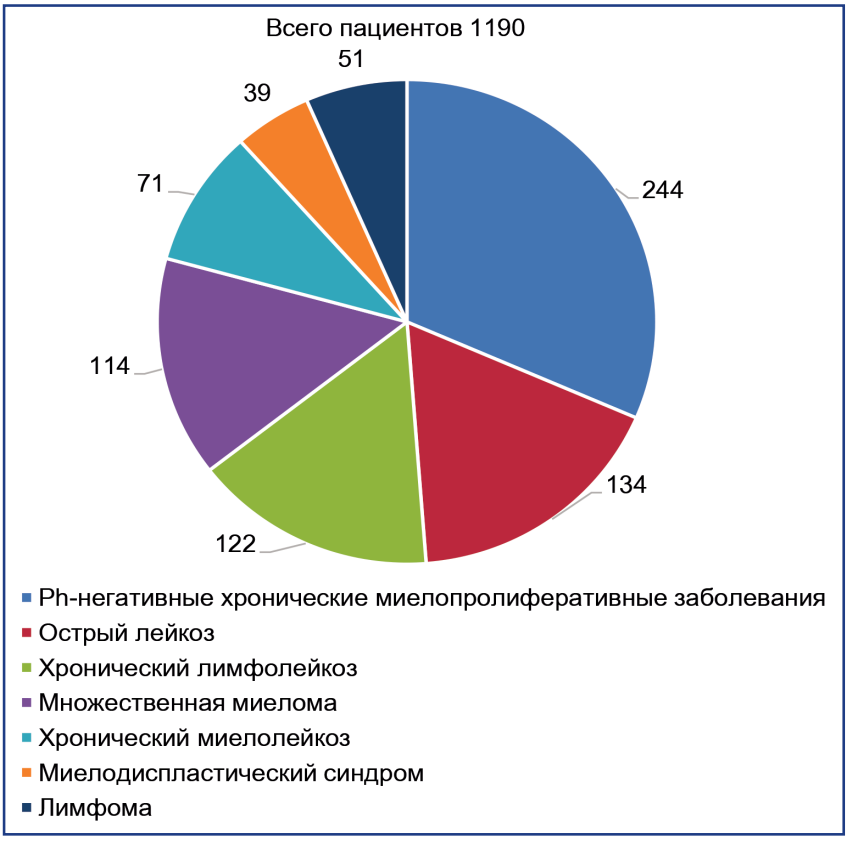


Рисунок 1 – Включённые в исследование пациенты ТОО «Центр гематологии» (Караганда, Республика Казахстан)

В рамках выполнения II и III блоков были подготовлены и представлены отчеты согласно разработанной форме по 4 нозологиям (таблица 1). Разделы отчета состояли из следующих пунктов: код нозологии согласно МКБ 10, критерии диагноза, критерии оценки ответа на лечение, критерии основных оцениваемых эпидемиологических показателей (ранняя летальность, безрецидивная и общая выживаемость), характеристика пациентов с описанием «портрета пациента» в зависимости от терапии, основные режимы терапии (линии или этапы в зависимости от нозологии), включая инициальную, постремиссионную терапию, трансплантационную активность, анализ выживаемости (как минимум общей и безрецидивной), с учетом таких факторов как стадия заболевания, генетические маркеры, возраст (в зависимости от нозологической формы), выводы и предложения, маршрутизация пациентов. Отчеты по ХМП3 не были представлены в соответствии со сроками.

В результате проведенной работы были получены необходимые данные, позволяющие оценить объем, уровень и эффективность лечебно-диагностической помощи в рамках указанных нозологий. Например, результаты анализа группы пациентов с острым миелоидным лейкозом (код МКБ 10 С.92.0) показали, что индукция ремиссии за анализируемый период была проведена у 54,6% пациентов, 20,9% находились на низкоинтенсивной терапии и 24,4% пациентов – на сопроводительной терапии. Возраст пациентов на индукционной терапии составил 46,9 лет. Полная ремиссия

достигнута у 61,7%, первичная резистентность составила 21,3%, ранняя летальность – 17% случаев. Трансплантационная активность была низкой: аллогенная трансплантация выполнена у 7 пациентов, 3 из них сохраняли ремиссию (продолжительность 25 мес.), у 4 – летальный исход. В группе «стандартной химиотерапии» медиана безрецидивной выживаемости составила 9 месяцев и на момент проведения анализа были живы 41,4% пациентов. Медиана общей выживаемости в группе, получавшей стандартную химиотерапию, составила 11 месяцев, в группе «низкоинтенсивной терапии» – 2,5 месяца (p=0,081).

Таблица 1 – Краткая характеристика включённых в исследование пациентов с ОМЛ, ХЛЛ, ММ и МДС

Показатели	ОМЛ	ХЛЛ	ММ	МДС
Количество пациентов	86	122	114	39
КО/ВКО/другие	64/15/7	102/20	94/20	26/9/4
Возраст, лет (Me, min-max)	60,5 лет (19-86)	65,5 лет (41-82)	63 года (36-82)	66 лет (36-83)
Количество (%) пациентов, получивших терапию 1 линии	65 (75,6)	68 (55,7%)	106 (93)	20 (51)
Общая выживаемость, мес. (Me)	16	22	39	41

Этапы подготовки отчетов обсуждались в рамках рабочих совещаний в формате on-line. Дополнительно при выполнении III блока в 2022 году в журнале «Клиническая онкогематология» была опубликована статья «Современные возможности диагностики и лечения острых миелоидных лейкозов у взрослых в Республике Казахстан». Результаты работы доложены на конференциях Республиканской школы гематологов с международным участием «Золотая осень», вебинаре с международным участием «Инновации в гематологии: расширяя горизонты». В 2022 году подготовлены изменения в клинические протоколы «Хронический лимфолейкоз у взрослых», «Миелодиспластический синдром», «Острый миелоидный лейкоз у взрослых».

Обсуждение: Проектное управление уже с середины прошлого века рассматривалось как важная стратегия во многих отраслях промышленности. Необходимость переноса практики проектного управления в бизнесе на систему здравоохранения обусловлена поиском эффективной стратегии развития здравоохранения, способствующей обеспечению качественной и доступной медицинской помощи. Увеличение ресурсов здравоохранения само по себе может и не оказать видимого влияния на результаты мероприятий по охране здоровья, если не будет сопровождаться перераспределением этих ресурсов и применением действительно результативных технологий [10]. с учетом накопленного положительного опыта применения проектного управления в корпоративном бизнесе и экономике, а также объективной необходимости рационального расходования средств, использование этой технологии в здравоохранении будет наиболее оправдано при решении таких задач, как строительство медицинской организации, оснащение медицинской организации/подразделения, обеспечение потребности в лекарственных средствах/медицинских изделиях региона, организации, внедрение нового стандарта работы медицинской организации/подразделения и реализация государственно-частного партнёрства [11]. Перенос проектного управления в систему здравоохранения проводится на государственном уровне во многих странах. Так, 19 октября 2017 года премьер-министр РФ Д. Медведев подписал документы о прекращении действия в России некоторых федеральных целевых программ и переводе их в формат «государственных на принципах проектного управления» [12].

В Казахстане утвержден Типовой регламент проектного управления для обеспечения внедрения современных подходов проектного управления с целью повышения эффективности взаимодействия государственных органов и институтов развития. Так, к примеру, проектный офис создан в рамках реализации проекта строительства нового лечебного корпуса ТОО «Национальный научный онкологический центр» в г. Нур-Султан.

Анализ литературы выявил ограниченное количество систематизированных данных об успехе применения проектного управления в области здравоохранения и факторах, способствующих его эффективности, несмотря на экономическое и социальное значение здравоохранения в обществе [10, 11, 13]. В настоящей статье мы поделились опытом реализации проектного офиса в Центре Гематологии с целью характеризации таких наиболее часто встречающихся онкогематологических заболеваний, как ОМЛ, ХЛЛ, ММ и МДС. В связи с отсутствием практического опыта использования проектного управления в учреждениях здравоохранения считается целесообразным использовать опыт проектного управления, накопленный в бизнес-среде. В нашем случае имелись условия, необходимые для реализации любого проекта: взаимосвязанные задачи, ограниченный бюджет, конкретный целевой результат, специально организованная команда и временной интервал [13].

Исходя из позиции, что успех проекта измеряется достижением целей и созданием желаемых результатов, в целом представленный опыт работы проектного офиса в ТОО «Центр Гематологии» свидетельствует о результативности данной модели управления. Однако разработанные критерии эффективности проекта, используемые в проектах информационных технологий, инженерии и разработки программного

обеспечения, не могут быть полностью применены в здравоохранении. Успех проекта общественного здравоохранения в основном зависит от его выраженного воздействия на целевую группу населения, хотя его нелегко измерить, поскольку результаты часто не ощутимы. Эта сложность измерения эффектов представляет собой серьезную проблему для руководителей проектов и программ.

Анализ литературы по разработке критериев и факторов эффективности проектного управления в общественном здравоохранении показал, что несмотря на важность таких показателей «железного треугольника», как стоимость, время и качество, для успешного управления проектами не менее важны и другие, в основном субъективные, критерии успеха, такие как удовлетворенность заинтересованных сторон, выгода для клиента или других сторон, а также возможности для будущего роста и создания ценности для руководителя проекта [14]. Акцент сместился с успеха проекта в краткосрочной перспективе на успех проекта в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

На наш взгляд, в краткосрочной перспективе целевые результаты были достигнуты. Так, получена характеристика существующего состояния лечебно-диагностической помощи пациентам с наиболее частыми онкогематологическими заболеваниями, определена возможность оценки имеющихся результатов терапии, выявлены проблемные вопросы и области для дальнейшего улучшения. Однако эффективность проекта может считаться высокой, если на его основе будут инициированы соответствующие мероприятия, которые приведут к улучшению планирования, в том числе распределения ресурсов и ведения онкогематологических заболеваний. Представленный нами опыт может быть использован для создания автоматизированной системы мониторинга выживаемости пациентов с онкогематологическими заболеваниями в долговременной перспективе как механизма оценки эффективности медицинской помощи и распределения ресурсов.

Среди факторов, способствующих выполнению проекта, необходимо отметить соответствие его цели основной задаче Центра Гематологии – оказанию доступной и качественной медицинской помощи. Кроме того, немаловажное значение имели поддержка руководства, заинтересованность членов команды, планирование, мониторинг работы, доступ к информации, коммуникации между членами команды.

Повышение эффективности проекта в перспективе требует разработки и внедрения единой системы мониторинга онкогематологической патологии в пределах страны, чтобы обеспечить рациональное планирование онкогематологической помощи, эффективность используемых технологий, возможность сравнительного анализа с достижениями других клиник.

Выводы:

1. Результаты работы проектного офиса ТОО «Центр гематологии» по изучению структуры и эффективности лечения пациентов с онкогематологическими заболеваниями показали эффективность использования проектного управления в медицинских организациях при решении конкретных задач, а именно получение информации о структуре заболеваемости, ответах на лечение.

2. Результаты работы проектного офиса позволяют разработать четкую систему индикаторов оценки эффективности ведения пациентов с онкогематологическими заболеваниями и распределения ресурсов. В частности, была создана система маршрутизации и диспансерного наблюдения пациентов.

Заключение: Результаты анализа показали, что, наряду с определенной положительной динамикой ведения пациентов с ОМЛ, ХЛЛ, ММ и МДС, необходимо продолжить работу по улучшению текущих стандартов диагностики и лечения, а также внедрению мониторинга показателей безрецидивной и общей выживаемости. Полученные результаты послужили дополнительным обоснованием для создания системы маршрутизации пациентов; были сделаны предложения о необходимости разработки и внедрения ключевых событий в систему МИС. Возможно, опыт внедрения проектного управления в медицинской организации будет первым шагом эволюции управления от отдельного проекта до концептуализации управления проектами как организационной способности, направленной на создание пациент-ориентированной модели здравоохранения.

Список использованных источников:

1. Crawford L. Developing Organizational Project Management Capability: Theory and Practice // Proj. Manag. J. – 2006. – Vol. 37(3). – P. 74-86. https://doi.org/10.1177/875697280603700308.

2. Hobbs B., Aubry M. The Project Management Office (PMO): A Quest for Understanding. – Project Management Institute, 2010. https://www.pmi.org/learning/academic-research/the-project-management-office-pmo-a-quest-for-understanding. 14.04.2022.

3. Руководство к своду знаний по управлению проектом (Руководство PMBOK). – 6е изд. – Пенсильвания: Институт управления проектами, 2017 [A guide to the project management body of knowledge (PMBOK guide). – 6th ed. – Pennsylvania: Project Management Institute, Inc. (in Russ.)]. ISBN: 978-1-62825-193-7. https://biconsult.ru/files/datavault/PMBOK-6th-Edition-Ru.pdf.

4. Haynes E.E., Gwynn M., Momodu O., Olatosi B. Project Management Training in Schools and Programs of Public Health in the United States // Pedagogy in Health Promotion. – December 2021. https://doi.org/10.1177/23733799211062245.

5. Об утверждении Типового регламента проектного управления государственных органов. Приказ Министра национальной экономики Республики Казахстан: утв. 13 января 2022 года, №2 [Ob utverzhdenii Tipovogo reglamenta proektnogo upravleniya gosudarstvennyx organov. Prikaz Ministra nacional'noj e'konomiki Respubliki Kazaxstan: utv. 13 yanvarya 2022 goda, №2 (in Russ.)]. https://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=138037. 29.04.2022.

6. Ailawadhi S., Romanus D., Cherepanov D., Yin Y., Cheng M., Hari P. Evolving Real-World Treatment Patterns in Patients with Newly-Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) in the United States (U.S.) / Blood. – 2019. – Vol. 134. – P. 3164. https://doi.org/10.1182/blood-2019-124301.

7. Bagherpour M., Erjaee A. The Role of Project Management Office in Public Health: A New Approach for Establishment in Iran // Iran J. Public Health. – 2017. – Vol. 46(3).– P. 433–434. https://www.researchgate.net/publication/316442408_The_Role_of_Project_Management_Office_in_Public_Health_A_New_Approach_for_Establishment_in_Iran .

8. Santos C.A., Santos V.B., Tavares A.C., Varajão J.D. Project Management in Public Health: A Systematic Literature Review on Success Criteria and Factors // Port. J. Public Health. – 2020. – Vol. 38. – P. 37-48. https://

novaresearch.unl.pt/en/publications/project-management-in-public-health-a-systematic-literature-revie.

9. Dohner H., Estey E., Grimwade D., Amadori S., Appelbaum F.R., Buchner T., Dombret H., Ebert B.L., Fenaux P., Larson R.A., Levine R.L., Lo-Coco F., Naoe T., Niederwieser D., Ossencoppele G.J., Sanz M., Sierra J., Tallman M.S., Tien H.F., Wei A.H., Lowenberg B., Bloomfield C.D. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel // Blood. – 2017. – Vol. 129(4). – P. 424-447. https://doi.org/10.1182/blood-2016-08-733196.

10. Хабриев Р.У., Ягудина Р.И., Правдюк Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 413 с. [Khabriev R.U., Yagudina R.I., Pravdyk N.G. Ocenka texnologij zdravooxraneniya. – M.: OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2013. – 413 s. (in Russ.)].

11. Тхориков Б.А. Проектное управление в ЛПУ: опыт Белгородской области // Здравоохранение. – 2012. – №7. – С. 28-32 [Txorikov B.A. Proektnoe upravlenie v LPU: opyt Belgorodskoj oblasti // Zdravooxranenie. – 2012. – №7. – S. 28-32 (in Russ.)].

12. Министерство экономического развития Российской Федерации. Прогноз социально-экономического развития Российской Федерации на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов [Ministerstvo e'konomicheskogo razvitiya Rossijskoj Federacii. Prognoz social'no-e'konomicheskogo razvitiya Rossijskoj Federacii na 2017 god i na planovyj period 2018 i 2019 godov (in Russ.)]. https://www.economy.gov.ru/material/directions/makroec/prognozy_socialno_ekonomicheskogo_razvitiya/prognoz_socialno_ekonomicheskogo_razvitiya_rossiyskoy_federacii_na_2017_god_i_na_planovyy_period_2018_i_2019_godov.html. 14.04.2022.

13. Нечаев В.С. Методологические особенности проектного управления государственно-частным партнерством в здравоохранении // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2020. – №5-6. – С. 10-14 [Nechaev V.S. Metodologicheskie osobennosti proektnogo upravleniya gosudarstvenno-chastnym partnerstvom v zdravooxranenii // Problemy standartizacii v zdravooxranenii. – 2020. – №5-6. – S. 10-14 (in Russ.)]. https://doi.org/10.26347/1607-2502202005-06010-014.

14. Martinho F.M. Project Management: A Study Considering the Success Criteria in a Contingency Approach // Multidisc. Sci. J. – 2017. – Vol. 08.(02). – P. 105-121. https://www.nucleodoconhecimento.com.br/business-administration/management-in-projects.

«ГЕМАТОЛОГИЯ ОРТАЛЫҒЫ» ЖШС ЖОБАЛЫҚ КЕҢСЕСІН ҰЙЫМДАСТЫРУ ТӘЖІРИБЕСІ

И.А. Пивоварова[1], Л.Г. Тургунова[2], А.А. Клодзинский[1], М.Н. Бутюгина[2], М.А. Каханова[1], Н.Е. Антонова[2]

[1]«Гематология орталығы» ЖШС, Қарағанды, Қазақстан Республикасы;
[2]«Қарағанды қаласының медициналық университеті» КЕАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

ТҰЖЫРЫМ

Өзектілігі: *Медициналық ұйымдардың алдында тұрған стратегиялық мақсаттарға ойдағыдай қол жеткізу үшін көбіне қолда бар және күтілетін ресурстарды ескере отырып, оларды шешу жолдарын таба білумен анықталады. Қазіргі уақытта Жобаларды басқару кеңсесі (Project Management Office (PMO) медициналық ұйымдардың жұмысындағы маңызды буын болып табылады, оны пайдалану олардың мақсаттарына тиімді жетуге көмектеседі [4, 5]. Сапалы медициналық көмек көрсетумен қатар, заманауи диагностика мен емдеудің жоғары технологиялық әдістерін енгізу жағдайында онкогематологиялық аурулары бар науқастардың сырқаттануы, терапевтік шешімдері, емдеу нәтижелері мен өміршеңдігі туралы сенімді ақпарат алу мәселелері ерекше маңызды болды. Мақалада гематологиялық қатерлі ісіктері бар науқастардың мәліметтер базасын құру құралы ретінде «Гематология орталығы» ЖШС жобалық кеңсесінің тәжірибесі сипатталған.*

Зерттеу мақсаты: *онкогематологиялық аурулары бар науқастарды емдеу тәсілдерін мен оның тиімділігін зерттеуге бағытталған «Гематология орталығы» ЖШС-нің жобалық кеңсе жұмысының тиімділігінің нәтижелерін бағалау.*

Әдістері: *2020 жылдың қараша айында «Гематология орталығы» ЖШС (Қарағанды, Қазақстан Республикасы) жанынан құрылған жобалық кеңсенің жұмыс тәжірибесі талданды.Жобалық кеңсенің міндеттеріне 2015-2021 жылдар аралығында Өскемен қаласындағы «Гематология орталығы» ЖШС филиалында және 2018-2021 жылдар аралығында Қарағанды қаласындағы филиалында емделген онкогематологиялық аурулары бар науқастардың деректеріне талдау жасалды. «Гематология орталығы» ЖШС ақпараттық жүйесінің деректері негізінде терапия желісінің санатына байланысты нозология схемаларының құрылымын есептей отырып, онкогематологиялық аурулармен ауыратын науқастардың деректер базасы құрылды. емделушіге емдеу режимін таңдау.*

Нәтижелері: *Жобалық кеңсеге қажетті шарттар ұсынылады: жоспар, нақты нәтиже, арнайы ұйымдастырылған топ және уақыт аралығы, жобалық кеңсе жұмысының тиімділігіне талдау жүргізіледі. Нәтижесінде осы нозологиялар шеңберінде емдік-диагностикалық көмектің көлемін, деңгейін және тиімділігін бағалауға мүмкіндік беретін деректер алынды, бұл пациенттердің диспансерлеуі мен бағыттау жүйесін жетілдірудің негіздемесі болды.*

Қорытынды: *«Гематология орталығы» ЖШС жобалық кеңсесінің онкогематологиялық аурулары бар науқастарды емдеудің құрылымы мен тиімділігін зерттеу бойынша жұмысының нәтижелері медициналық ұйымдарда жобалық менеджментті қолданудың тиімділігін көрсетті.*

Түйінді сөздер: *жобалық кеңсе, онкогематология, жобалық басқару.*

HEMATOLOGY CENTER LLP PROJECT OFFICE ORGANIZATION EXPERIENCE

I.A. Pivovarova[1], L.G. Turgunova[2], A.A. Klodzinsky[1], M.N. Butyugina[2], M.A. Kakhanova[1], N.E. Antonova[2]

[1]«Center of Hematology» LLP, Karaganda, the Republic of Kazakhstan;
[2]«Medical University of Karaganda», NJSC, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: *The achievement of complex goals facing medical organizations is largely determined by the ability to solve problems considering the available and expected resources. Project Management Office (PMO) is a business tool that effectively supports achieving goals. Availability of reliable information on incidence, therapeutic solutions, treatment outcomes, and survival of patients with oncohematological diseases is a prerequisite for introducing modern diagnostics, high-tech treatment methods, and providing quality medical care. The article describes the experience of the Center for Hematology LLP Project Management Office as a tool to create a database of patients with hemoblastosis.*

The research aimed to evaluate the results of the effectiveness of the Project Management Office at the Hematology Center LLP in studying the approaches to treatment and their effectiveness in patients with oncohematological diseases.

Methods: *We analyzed the operation of the PMO, established in November 2020 at the Hematology Center LLP. The project office was tasked to analyze the data of patients with oncohematological diseases who were treated at the Hematology Center LLP branch in Ust-Kamenogorsk*

from 2015 to 2021 and at the Karaganda branch from 2018 to 2021. Data obtained from the Hematology Center LLP information system was used to create a database of patients with oncohematological diseases, capable of calculating nosological structure based on the line of therapy and making a patient's profile to select a treatment regimen.

Results: *The conditions for the PMO operation were described: a plan, a specific result, a specially organized team, and a time interval; the PMO operating effectiveness was analyzed. The resulting data made it possible to assess the volume, level, and effectiveness of medical and diagnostic care for the mentioned nosologies to justify improving the existing patient examination and routing system.*

Conclusion: *The activities of the Center for Hematology LLP Project Management Office to study the structure and effectiveness of treating patients with oncohematological diseases proved the viability of using the project management approach in medical organizations.*

Keywords: *Project Management Office, oncohematology, project management.*

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 автора: *вклад в концепцию – И.А. Пивоварова, Л.Г. Тургунова, А.А. Клодзинский; научный дизайн – И.А. Пивоварова, Л.Г. Тургунова, А.А. Клодзинский; исполнение заявленного научного исследования – И.А. Пивоварова, Л.Г. Тургунова, А.А. Клодзинский, М.Н. Бутюгина, М.А. Каханова, Н.Е. Антонова; интерпретация заявленного научного исследования – И.А. Пивоварова, Л.Г. Тургунова, А.А. Клодзинский; создание научной статьи – И.А. Пивоварова, Л.Г. Тургунова, А.А. Клодзинский, М.Н. Бутюгина, М.А. Каханова, Н.Е. Анонова*

Сведения об авторах:
Пивоварова И.А. – MD, MBA, ТОО «Центр гематологии» Председатель Правления, Караганда, Республика Казахстан, тел. +77051023677, e-mail: info@hemcenter.kz, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1495-1619;
Тургунова Л.Г. – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77012273536, e-mail: Turgunova@qmu.kz, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6962-4247;
Клодзинский А.А. – к.м.н ,медицинский директор ТОО «Центр гематологии», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77016839963, e-mail: info@hemcenter.kz, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3787-6159;
Бутюгина М.Н. (корреспондирующий автор) – ассистент кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77058298729, e-mail: Butyugina@qmu.kz, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9048-9385;
Каханова М.А. – Резидент-гематолог НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77754073137, e-mail: info@hemcenter.kz, ORCID:0000-0002-0323-0341;
Антонова Н.Е. – Резидент-гематолог НАО «Медицинский университет Караганды», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77773545584, e-mail: info@hemcenter.kz, ORCID: 0000-0003-2699-0834.

УДК: 616.006.6-008-07
DOI: 10.52532/2521-6414-2022-3-65-19-23

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ

Р.А. АРИНГАЗИНА[1], Н.Ж. ЖОЛДАСОВА[1], Ж.Ж. НУРГАЛИЕВА[1], Б.А. КУРМАНАЛИН[1], И.Б. КАЙБАГАРОВА[1]

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

АННОТАЦИЯ

Актуальность: *Нарушение обмена веществ часто принимает системный характер, влияя на углеводный, липидный, гормональный обмен, а главное, приводя к развитию и усугублению ряда патологий. Частота метаболических нарушений и ожирения постоянно растёт как в масштабах Казахстана, так и в мире в целом.*

Цель исследования *– изучение клинической характеристики компонентного метаболического синдрома (МС) у пациентов с сочетанной онкопатологией.*

Методы: *Были проанализированы данные медицинских карт пациентов с онкологической патологией в сочетании с МС. Диагноз МС ставился на основании трёх симптомов: абдоминального ожирения, повышенного артериального давления и повышенной концентрации холестерола и липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Анализ и обработка полученных экспериментальных данных проведены с использованием пакета программ STATISTICA 10, критерий достоверности – $p<0,05$.*

Результаты: *У всех исследованных пациентов было диагностировано абдоминальное ожирение. Сравнение показателей основной и контрольной групп показало наличие достоверной разницы в концентрации ХС-ЛПНП: у онкологических больных – 3,8 ммоль/л, у пациентов контрольной группы – 5,7 ммоль/л. Достоверной разницы в показателях артериального давления выявлено не было.*

Заключение: *Возраст пациентов с МС свидетельствует об угрожающей тенденции развития метаболических нарушений у людей молодого и среднего возраста. Наличие достоверного снижения концентрации ХС-ЛПНП у онкологических пациентов в сравнении с контрольной группой позволяет использовать концентрацию ХС-ЛПНП в качестве предиктивного показателя развития онкологической патологии у пациентов с диагностированным МС. Следовательно, концентрацию ХС-ЛПНП можно использовать для «досимптоматической» диагностики онкологических заболеваний в качестве метаболического маркера.*

Ключевые слова: *метаболический синдром (МС), холестерол, критерии диагностики, абдоминальное ожирение (АО), рак.*

Введение: Метаболический синдром (МС) рассматривается как комплекс нарушений обменных процессов, сопровождаемый гормональным дисбалансом и рядом клинических патологий. Развитие МС часто приводит к усугублению ряда патологий, таких как онкологические, гормональные, сердечно-сосудистые. МС можно назвать синдромом «изобилия». Специалисты Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) называют его новой пандемией и прогнозируют двукратный рост случаев МС в ближайшие 25 лет [1-3].

Абдоминальное ожирение (АО) часто является главным критерием, свидетельствующим о развитии МС. Избыточный вес (по данным ВОЗ) является проблемой для двух миллиардов взрослого населения планеты, а ожирению разной степени подвержены около 600 млн. человек. Ожидается, что к 2030 году ожирение станет актуальным диагнозом для 73% мужчин и 63% женщин Европы [4].

Эта проблема актуальна и для азиатского региона. Так, данные комплексного популяционного исследования в Казахстане свидетельствуют, что распространение МС среди казахов составляет 38,5%, а среди узбеков – 42,1%. Исследование показало зависимость не только от национальных особенностей стиля жизни, питании, традиций, но и от профессиональной активности: МС стал проблемой для 40,3% государственных служащих в Казахстане в возрасте от 35 до 70 лет [1].

Существуют данные о зависимости развития онкологических патологий и наличия ожирения у пациентов. В частности, эта зависимость характерна для аденокарциномы протоков поджелудочной железы, хотя специалисты говорят о зависимости 12 видов рака от развития ожирения, в особенности АО [4, 5]. Однако ожирение нельзя назвать единственным триггером развития онкопатологии. Способствующими факторами могут служить генетические мутации, лишний вес, гормональные нарушения, патологии пищевого поведения, хронические воспаления и стрессы [5]. При этом специалисты-онкологи прогнозируют постоянный рост онкологических заболеваний. Так, к 2040 году количество новых случаев может возрасти на 47% и достичь 28,4 млн. случаев зарегистрированных онкопатологий в год, при этом лидерство отдают раку молочной железы (РМЖ) [6]. Такие тенденции требуют поиска новых подходов к диагностированию и поиску факторов, сопутствующих, отягощающих и способствующих развитию онкопатологий.

Цель исследования – изучение клинической характеристики компонентного метаболического синдрома у пациентов с сочетанной онкопатологией.

Материалы и методы: Авторами проведено одномоментное ретроспективное исследование, основанное на анализе медицинской документации: медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении в 2019 году в отделении онкологии Медицинского центра НАО «ЗКГМУ им. Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан.

Из общего количества предоставленных для анализа медицинских карт (295) были отобраны карты пациентов, у которых была диагностирована сочетаемая патология (онкология и МС). В исследование были включены данные 35 пациентов в возрасте от 37 до 54 лет.

Контрольную группу составили 35 пациентов (38-47 лет) с диагностированным МС, но без онкологической патологии, прошедшие обследование в поликлинике № 1 и клинике семейной медицины г. Актобе. Обе группы были сопоставимы по полу: основную группу составили 15 мужчин и 20 женщин; контрольную – 13 мужчин и 22 женщины.

Для установления наличия МС у пациента мы ориентировались на рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению метаболического синдрома (2009). Согласно данным рекомендациям, МС считался установленным для пациента при сочетанном наличии трёх критериев (Таблица 1) [7].

Также следует отметить, что ВНОК принимает показатель соотношения объема талии к объёму бёдер более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин как основной критерий, позволяющий установить наличие МС у взрослого населения [7].

Таблица 1 – Критерии, характеризирующие развитие МС у пациентов

№	Показатели	Женщины	Мужчины
1	Соотношение объема талии к объёму бёдер, см	80 / 0,85	94 / 0,9
2	Индекс массы тела, кг/м^2	Более 30	
3	Артериальная гипертензия, мм рт. ст.	130/85 и более	
4	Глюкоза натощак, ммоль/л	5,6	
5	Инсулин натощак, мкМЕ/мл	2,6-24,9	
6	Триглицериды, ммоль/л	Не больше 1,7	
7	Холестерол-липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	Более 3	
8	Мочевая кислота в сыворотке крови, мкмоль/л	150-350	210-420
9	Мочевая кислота в моче, ммоль/сутки	1,48-4,43	
10	Эстрадиол/тестостерон, нмоль/л	Менее 183	11,4-27,9
11	Глюкозотолерантный тест с С-пептидом	Положительный	

Индекс массы тела (ИМТ) был определён по формуле простого соотношения массы тела (в кг) к росту (в м) в квадрате. Согласно рекомендациям ВОЗ, избыточный вес считается установленным при ИМТ ≥25. ИМТ ≥30 свидетельствует о развитии ожирения и является одним из параметров диагностирования МС [8], особенно в сочетании с абдоминальным типом ожирения (диагностируется по соотношению объема талии к объёму бёдер) [7].

В своем исследование мы опирались на опыт международных исследовательских команд и использовали трёхкомпонентную диагностику МС среди онкологических пациентов с АО, учитывая уровень артериального давления (АД) и концентрацию ХС-ЛПНП в сыворотке крови обследованных пациентов. Также нами было проведено сравнение сывороточной концентрации ХС-ЛПНП у контрольной и основной групп (в сочетании с МС и онкопатологией) для более глубокого анализа эффективности данного показателя.

Анализ полученных данных был проведен с помощью методов описательной и непараметрической статистики при использовании пакета программ STATISTICA 10. Данные представлены в виде Me, Q1, Q3 (медиана, верхний и нижний квартили). Статистическая значимость различий для двух групп проверялась при помощи u-критерия Манна-Уитни для независимых совокупностей. Критический уровень значимости составил $p<0,05$.

Результаты: Анализ статистики онкопатологий у пациентов с сочетанным МС показал: рак легких (13 случаев) был характерен для мужчин в возрасте 37-49 лет, у женщин 39-49 лет регистрировали РМЖ – 15 случаев, рак желудка регистрировали как у мужчин (2 случая), так и у женщин (5 случаев) с МС (возраст – 44-54 года).

Для всех пациентов, включенных в исследование, был определён ИМТ, который во всех случаях был равен или превышал 30. Развитие МС также было подтверждено соотношением объема талии к объёму бёдер (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели, указывающие на развитие МС в группах исследования

Показатели	Основная группа, n = 35			Контрольная группа, n = 35			P
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
Объем талии, см							
Мужчины	97,0	96,0	102,0	97	96,0	102,0	0,000
Женщины	89,0	85,0	90,0	90,0	86,0	91,0	0,000
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	140,0	135,0	140,0	140,0	135,0	142,0	0,457
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	90,0	87,5	90,0	88,0	87,0	90,0	0,280
Холестерол-липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	3,8	3,5	4,0	5,7	5,6	6,0	0,000

В обоих группах исследования соотношение систолического и диастолического давления незначительно превышало норму (140/88 мм рт. ст.). Разницы в показателях АД в группе онкологических больных и между группами не обнаружено.

В нашем исследовании мы использовали показатели уровня ХС-ЛПНП в качестве компонента, характеризирующего развитие МС. Согласно критериям диагностирования МС ВНОК (2009), концентрация ХС-ЛПНП более 3 ммоль/л в сочетании с другими критериями, такими как ИМТ > 30 и т.д., свидетельствует о развитии МС у пациентов [7].

Проведенный анализ липидного обмена показал, что для контрольной группы было характерным увеличение концентрации ХС-ЛПНП в сыворотке крови (Me – 5,7 ммоль/л [5,6-6,0]), тогда как у онкопациентов показатели были ниже (Me – 3,8 ммоль/л [3,5-4,0], p=0,000) (рисунок 1).

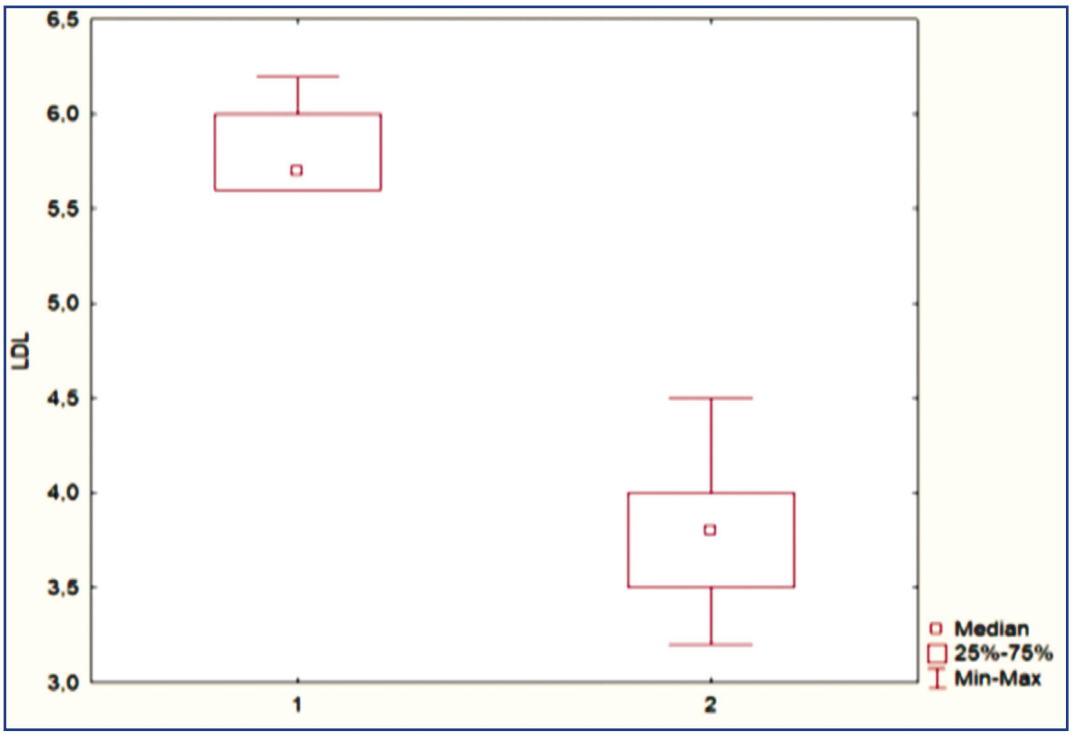


Рисунок 1 – Концентрации ХС-ЛПНП в контрольной (1) и основной (2) группах

При этом анализ содержания ХС-ЛПНП в сыворотке крови в сочетании с зарегистрированной онкопатологией показал (с достоверностью p=0,000): для пациентов с онкопатологией в респираторной системе – Me 3,9 [3,8-4,0], для пациентов с РМЖ – Me 3,8 [3,2-4,0] и 3,8 [3,4-3,8]. Сравнительный анализ указанных подгрупп онкологических пациентов показал наличие статистически значимой разницы (p<0,05) по сравнению с контрольной группой, где концентрация ЛПНП находилась в диапазоне от 5,5 до 6,0 ммоль/л.

Обсуждение: Онкологические патологии (в частности рак лёгких, колоректальный рак, поражение шейки матки, и др.) упорно лидируют среди причин смертности во всём мире [9-10]. Согласно статистике онкологической заболеваемости, в Актюбинской области ведущие позиции ежегодно занимают рак легких и рак желудка у обоих полов и РМЖ – у женщин. Онкопатологии наиболее часто сочетаются с наличием АО, в частности объемом талии у мужчин ≥94 см и у женщин ≥80 см; повышением уровня АД, как систолического, так и диастолического; а также – со снижением уровня ХС-ЛПНП [9].

Следует отметить, что контроль АД – важный мониторинговый аспект, позволяющий предупредить осложнения при онкозаболеваниях и разработать индивидуальный подход к каждому онкологическому пациенту, особенно при наличии избыточного веса [10].

Диагностирование МС является сочетаемой процедурой: диагноз считается установленным при наличии трёх и более маркерных показателей [7]. Так, в нашем исследовании подтверждением наличия МС считалось сочетание следующих показателей: ИМТ > 30, установление абдоминального ожирения, наличие повышенного АД и нарушения обмена триглицеридов.

Анализ морфометрических объёмов тела пациентов и показателей АД не выявил достоверной разницы между группами: группы были сопоставимы по этим показателям. В то же время нами было отмечено, что у контрольной и основной групп значительно разнились показатели концентрации ХС-ЛПНП.

Сравнение средних показателей у контрольной группы (5,5-6,0 ммоль/л) и у онкологических пациентов (Me 3,8-3,9 ммоль/л) показывает наличие достоверной разницы между этими группами как в целом, так и по отдельным видам рака (p<0,05). Следует отметить, что норма концентрации ХС-ЛПНП составляет 2,8-5,2 ммоль/л, однако этот показатель не может быть расценен как самостоятельный, а должен оцениваться в совокупности с анамнезом, биохимическими и гормональными маркерами крови, а также антропометрическими характеристиками пациента [2, 7, 15]. Повышение ХС-ЛПНП может наблюдаться при ряде заболеваний и часто сопровождает ожирение, в то время как снижение этого показателя может стать причиной назначения более детального обследования [7].

В литературе имеются противоречивые данные о роли МС в генезе онкологических заболеваний. В 1986 году R. Hiatt и B. Fireman провели многофакторный анализ развития и прогрессирования 21 вида рака с поправкой на расу, образование, вредные привычки, индекс массы тела и, у женщин, на период наступления менархе, паритет и менопаузальный статус. В результате не было обнаружено сильной или последовательной связи между низким уровнем холестерина и развитием онкопатологии. Повышенный риск был выявлен только для лимфомы у мужчин и рака шейки матки у женщин [11].

В наше время наблюдается рост регистрации МС, в частности ожирения, среди населения Казахстана. При этом женщины более подвержены ожирению. Отдельного внимания и беспокойства заслуживает рост индекса массы тела у детей [12, 13].

Некоторые исследователи приводят данные о наличии зависимости метаболических нарушений и развития онкологических, в частности колоректальных, поражений. В то же время, развитие онкологической патологии усугубляет метаболические нарушения, создавая замкнутый

круг патологий [14]. В частности, подобная зависимость наблюдается в случае РМЖ [15]. Метаболические изменения вследствие гормональных скачков в период менопаузы служат триггером для развития целого ряда патологий [15, 16], хотя есть данные, что МС, являясь следствием ряда патологий, в частности сердечно-сосудистых, может лишь сопровождать онкологические заболевания, либо быть их следствием [3, 14, 17].

Сегодня в Казахстане проводится три вида скрининга: диагностирование РМЖ у женщин 40-70 лет, колоректального рака у мужчин и женщин 50-70 лет и рака шейки матки у женщин 30-70 лет. При этом всё более активно внедряются инновационные технологии, в частности компьютерная томография. Направленность данных скринингов – раннее выявление патологии [18].

Зависимость метаболического синдрома (в частности уровня холестерола, обмена липидов как одного из маркеров) и развития онкологической патологии, на наш взгляд, требует дополнительного изучения в направлении поиска возможностей для ранней диагностики рака логического механизма установления критериев (метаболических показателей) вероятности генеза онкологической патологии.

Заключение: Возраст онкологических больных с диагностированным метаболическим синдромом колебался от 37 до 54 лет, при этом возраст контрольной группы (неонкологические пациенты с метаболическим синдромом) был несколько ниже – от 38 до 47 лет.

В группе онкологических больных было отмечено достоверное снижение концентрации ХС-ЛПНП в сравнении с контрольной группой (Me – 3,8 ммоль/л против Me – 5,7 ммоль/л, соответственно). Следовательно, концентрацию ХС-ЛПНП можно использовать для «досимптоматической» диагностики онкологических заболеваний в качестве метаболического маркера и предиктивного показателя развития онкологической патологии у пациентов с диагностированным метаболическим синдромом.

Список использованных источников:

1. Турсынбекова А.Е., Карибаев К.Р., Токмурзиева Г.Ж., Кульжанов, М.К. Распространенность метаболического синдрома и его основных компонентов г. Алматы // Медицина (Алматы). – 2018. – № 6. – С. 9-15. [Tursynbekova A.Ye., Karibayev K.R., Tokmurziyeva G.ZH., Kul'zhanov, M.K. Rasprostranennost' metabolicheskogo sindroma i yego osnovnykh komponentov g. Almaty. // Meditsina (Almaty). – 2018. – № 6. – S. 9-15 (in Russ.)]. https://doi.org/10.31082/1728-452X-2018-192-6-9-15.

2. Беленков Ю., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Зекцер В.Ю., Виноградова Н.Н., Ильгисонис И.С., Шакарьянц Г.А., Кожевникова М.В., Лишута А.С. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14, №5. – С. 757-764 [Belenkov YU., Privalova Ye.V., Kaplunova V.Yu., Zektser V.Yu., Vinogradova N.N., Il'gisonis I.S., Shakar'yants G.A., Kozhevnikova M.V., Lishuta A.S. Metabolicheskiy sindrom: istoriya razvitiya, osnovnyye kriterii diagnostiki // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2018. – T. 14, №5. – S. 757-764 (in Russ.)]. https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-757-764.

3. Матвеева С.А. Своевременная оценка факторов риска ишемической болезни сердца – основа профилактики ее осложнений. // Клин. Мед. – 2012. – Т. 90, № 11. – С. 19-23 [Matveeva S.A. Svoyevremennaya otsenka faktorov riska ishemicheskoy bolezni serdtsa – osnova profilaktiki yeye oslozhneniy // Klin. Med. – 2012. – T. 90, № 11. – S. 19-23 (in Russ.)]. https://cyberleninka.ru/article/n/svoevremennaya-otsenka-faktorov-riska-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-osnova-profilaktiki-ee-oslozhneniy.

4. Организация Объединенных Наций. Две трети жителей Европы и Центральной Азии страдают от ожирения или лишнего веса // Новости ООН. Глобальный взгляд. Человеческие судьбы. – 23 мая 2022 [Organizatsiya Ob"yedinennykh Natsiy. Dve treti zhiteley Yevropy i Tsentral'noy Azii stradayut ot ozhireniya ili lishnego vesa // Novosti OON. Global'nyy vzglyad. Chelovecheskiye sud'by. – 23 maya 2022 (in Russ.)]. https://news.un.org/ru/story/2022/05/1423032. 28.07.2022.

5. Eibl G., Rozengurt E. KRAS, YAP, and obesity in pancreatic cancer: A signaling network with multiple loops // Seminars Cancer Biol. – 2019. – Vol. 54. – P. 50-62. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.10.007.

6. Организация Объединенных Наций. Онкологические заболевания в 2020 году: 19,3 млн новых случаев и 10 млн летальных исходов // Новости ООН. Глобальный взгляд. Человеческие судьбы. – 15 декабря 2020 [Organizatsiya Ob"yedinennykh Natsiy. Onkologicheskiye zabolevaniya v 2020 godu: 19,3 mln novykh sluchayev i 10 mln letal'nykh iskhodov // Novosti OON. Global'nyy vzglyad. Chelovecheskiye sud'by. – 15 dekabrya 2020 (in Russ.)]. https://news.un.org/ru/story/2020/12/1392562. 28.07.2022;

7. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Практическая медицина. – 2010. – № 44. – С. 81-101 [Rekomendatsii ekspertov Vserossiyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma (vtoroy peresmotr) // Prakticheskaya meditsina. – 2010. –№ 44. – S. 81-101 (in Russ.)]. https://cyberleninka.ru/article/n/rekomendatsii-ekspertov-vserossiyskogo-nauchnogo-obschestva-kardiologov-po-diagnostike-i-lecheniyu-metabolicheskogo-sindroma-vtoroy-1.

8. World Health Organization. Obesity and overweight // Newsroom. Fact sheets. Details. – 9.06.2021. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.

9. Мамырбаев А.А., Егизбаева Д.К., Айтмаганбет П.Ж., Сабырахметова В.М., Умарова Г.А., Сакебаева Л.Д., Карашова Г.И. Основные тенденции первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями взрослого населения нефтегазодобывающего региона // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 3. – С. 303-308 [Mamyrbayev A.A., Yegizbayeva D.K., Aytmaganbet P.ZH., Sabyrakhmetova V.M., Umarova G.A., Sakebayeva L.D., Karashova G.I. Osnovnyye tendentsii pervichnoy zabolevayemosti zlokachestvennymi novoobrazovaniyami vzroslogo naseleniya neftegazodobyvayushchego regiona // Gigiyena i sanitariya. – 2020. – T. 99, № 3. – S. 303-308 (in Russ.)]. https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-3-303-308.

10. McGregor B.A., Vidal G.A., Shah S.A., Mitchell J.D., Hendifar A.E. Remote oncology care: review of current technology and future directions // Cureus. – 2020. – Vol. 12, No. 8. – Art. No. e10156. https://doi.org/10.7759/cureus.10156.

11. Hiatt R.A., Fireman B.H. Serum cholesterol and the incidence of cancer in a large cohort // J. Chron. Dis. – 1986. – Vol. 39, no. 11. – P. 861-870. https://doi.org/10.1016/0021-9681(86)90034-2.

12. Бердыгалиев А.Б., Чуенбекова А.Б., Кайнарбаева М.С., Быкыбаева С.А., Сержанова Г.Н., Аскаров Д.М. Изучение распространенности избыточной массы тела и ожирения среди женщин в Казахстане // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 1. – С. 409-414 [Berdygaliyev A.B., Chuyenbekova A.B., Kaynarbayeva M.S., Bykybayeva S.A., Serzhanova G.N., Askarov D.M. Izucheniye rasprostranennosti izbytochnoy massy tela i ozhireniya sredi zhenshchin v Kazakhstane // Vestnik KazNMU. – 2015. – № 1. – S. 409-414 (in Russ.)]. https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30677312.

13. Организация Объединенных Наций. ВОЗ о детском ожирении в Казахстане: почему растут показатели среди мальчиков? // Новости ООН. Глобальный взгляд. Человеческие судьбы. – 24 апреля 2022 [Organizatsiya Ob"yedinennykh Natsiy. VOZ o det·skom ozhirenii v Kazakhstane: pochemu rastut pokazateli sredi mal'chikov? // Novosti OON. Global'nyy vzglyad. Chelovecheskiye sud'by. – 24 aprelya 2022 (in Russ.)]. https://news.un.org/ru/story/2022/04/1422302. 28.07.2022.

14. Chen H., Zheng X., Zong X., Li Z., Li N., Hur J., Fritz C.D.L., Chapman Jr. W., Nickel K.B., Tipping A., Colditz G.A., Giovannucci E.L., Olsen M.A, Fields R.C., Cao, Y. Metabolic syndrome, metabolic comorbid conditions and risk of early-onset colorectal cancer. // Gut. – 2021. – Vol. 70, No. 6. – P. 1147-1154. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321661.

15. Rizayeva M.A. Metabolic Syndrome in Older Women // Res. J. Trauma Disability Stud. – 2022. – Vol. 1, No. 1. – P. 1-4. http://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/49.

16. Ашрафян Л.А., Овчинникова О.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Мягкова А.А., Люстик А.В. Роль метаболического синдрома в патогенезе рака молочной железы и возможности его коррекции // Вестник Рос. Науч. Центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2012. – Т. 2, № 12. – С. 11 [Ashrafyan L.A., Ovchinnikova O.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Myagkova A.A., Lyustik A.V. Rol' metabolicheskogo sindroma v patogeneze raka molochnoy zhelezy i vozmozhnosti yego korrektsii. // Vestnik Ros. Nauch. Tsentra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii. – T. 2, № 12. – S. 11 (in Russ.)]. https://cyberleninka.ru/article/n/rol-metabolicheskogo-sindroma-v-patogeneze-raka-molochnoy-zhelezy-i-vozmozhnosti-ego-korrektsii.

17. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanas' ev S.G., Chernyshova A.L., Kudryavtsev I.V., Tsydenova A.A. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors) // Asia-Pac. J. Clin. Oncol. – 2018. – Vol. 14, No. 3. – P. 134-140. https://doi.org/10.1111/ajco.12780.

18. Постановление Правительства Республики Казахстан. Об утверждении Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018-2022 годы: утв. 29 июня 2018 года, № 395 [Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Kazaxstan. Ob utverzhdenii Kompleksnogo plana po bor'be s onkologicheskimi zabolevaniyami v Respublike Kazaxstan na 2018-2022 gody: utv. 29 iyunya 2018 goda, № 395 (in Russ.)]. https://adilet.zan.kz/rus/docs/P1800000395.

ТҰЖЫРЫМ

ОНКОПАТОЛОГИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ МЕТАБОЛИКАЛЫҚ БҰЗЫЛЫСТАР

Р.А. Арингазина[1], Н.Ж. Жолдасова[1], Ж.Ж. Нургалиева[1], Б.А. Курманалин[1], И.Б. Кайбагарова[1]

[1]«Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті» КеАҚ, Ақтөбе, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: *Көмірсулар, липидтер, гормондар метаболизмі бұзылуының әсері салдарынан жүйелі сипат алатын метаболизмдік өнімдердің күйреуі жиі кездеседі, және олардың ең бастысы, бірқатар патологиялардың дамуына және шиеленісуіне әкеледі. Зат алмасу бұзылыстары мен семіздіктің даму қарқынының пайыздық мөлшері Қазақстан аймағында, дүниежүзілік деректермен қатар арақатынаста барған сайын артып келе жатырғандығын аңғаруға болады.*

Зерттеудің мақсаты *– онкологиялық науқастарда біріктірілен метаболикалық синдром компоненті бар патологияларға клиникалық сипаттама беру.*

Әдістері: *Метаболикалық синдроммен (МС) біріктірілген онкологиялық патологиясы бар науқастардың саны 35 олар негізгі топты және МС диагнозы бар қатерлі ісік емес науқастар – 35 олар бақылау тобын құрады, зертеуде медициналық құжаттар деректері талданды. МС үш симптомның тіркесімі ретінде қарастырылды: семздік (іштің семіздігі), жоғары қан қысымы және жалпы холестерин мен жоғары тығыздықтағы липопротеиндердің (ХС-ТТЛ) деңгейлері. Алынған деректерді талдау және өңдеу STATISTICA 10 бағдарламасын қолдану арқылы жүзеге асырылды, маңыздылық критерийі p<0,05 болды.*

Нәтижелері: *Негізгі және бақылау топтарының ХС-ТТЛ деңгейі бойынша көрсеткіштерін талдау айтарлықтай статистикалық айырмашылықты көрсетті: онкологиялық науқастар үшін 3,8 ммоль/л; ал бақылау тобындағы емделушілерде 5,7 ммоль/л. Қан қысымында айтарлықтай айырмашылық анықталмады. Жас ерекшелігіне байланысты талдауда жас және орта жастағы науқастарда метаболикалық бұзылулардың болуын көрсетті: негізгі топтың орташа жасы 44,5 жасты, бақылау тобының - 42,0 жасты құрады.*

Қорытынды: *МС диагнозы қойылған онкологиялық және онкологиялық емес науқастар топтарындағы ХС-ТТЛ деңгейінің айтарлықтай айырмашылықтары анықталды, олар онкологиялық ауруларды диагностикалау алгоритмдерін құруда қолданылуы мүмкін: метаболикалық бұзылыстардың көрсеткіштері онкологиялық аурулардың ерте «клиникаға дейінгі» диагностикалық іздеу жолында ықтимал көрсеткіштер.*

Түйінді сөздер: *метаболикалық синдром, холестерол, диагностикалық белгілер, абдоминальды семіздік, қатерлі ісік.*

ABSTRACT

ABSTRACT METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ONCOLOGIC PATHOLOGY

R.A. Aringazina[1], N.Zh. Zholdassova[1], Zh.Zh. Nurgaliyeva[1], B.A. Kurmanalin[1], I.B. Kaibagarova[1]

[1]«West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University» NJSC, Aktobe, the Republic of Kazakhstan

Relevance: *Metabolic disorders often take on a systemic character. It affects carbohydrate, lipid, and hormonal metabolism. Moreover, these changes promote the development and aggravation of several pathologies. The prevalence of metabolic disorders, including obesity, is increasing world-wide and in Kazakhstan.*

The study focused o*n the clinical characteristics of metabolic syndrome (MS) components in pa-tients with cancer comorbidities.*

Methods: *The materials included medical records of cancer patients with MS – 35 people (main group) and non-cancerous patients with MS – 35 people (control group). MS was diagnosed with a combination of three symptoms: abdominal obesity, high blood pressure, and increased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels. The data were analyzed and processed using the STATIS-TICA 10 software package. The significance criterion was p<0.05.*

Results: *All studied patients were diagnosed with abdominal obesity. Indicators analysis showed a significant difference in HDL-C concentration in the main and control groups: 3.8 mmol/l in cancer patients and 5.7 mmol/l in the controls. No significant difference in blood pressure was found.*

Conclusion: *The age of patients with MS evidences a threatening tendency to develop metabolic disorders in young and middle ages. A significantly lower concentration of LDL-C in cancer patients compared with the controls allows using this parameter to predict cancer]development in patients diagnosed with MS. Thus, HDL-C concentration could be used as a metabolic marker for pre-symptomatic diagnostics.*

Keywords: *metabolic syndrome (MS), cholesterol, diagnostic criteria, abdominal obesity, cancer.*

Прозрачность исследования: *Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.*
Конфликт интересов: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Финансирование: *Исследование осуществлено в рамках реализации задач Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы и Комплексного плана по борьбе с онкологическими заболеваниями в Республике Казахстан на 2018-2022 годы. Проведение исследования утверждено Ученым советом Западно-Казахстанского медицинского университета им. Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан (9.03.2016 г.) без финансовой поддержки.*
Вклад авторов: *вклад в концепцию – Арингазина Р.А., Кайбагарова И.Б.; научный дизайн – Арингазина Р.А., Кайбагарова И.Б.; исполнение заявленного научного исследования – Нургалиева Ж.Ж., Курманалин Б.А.; интерпретация заявленного научного исследования – Арингазина Р.А., Жолдасова Н.Ж.; создание научной статьи – Жолдасова Н.Ж., Нургалиева Ж.Ж., Курманалин Б.А.*

Сведения об авторах:
Арингазина Райса Абдижаппаровна (корреспондирующий автор) – к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №1, НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе 030019, ул. Маресьева, 68, Республика Казахстан, тел. +77770322705, e-mail: raisa_aringazina@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1186-7796;
Жолдасова Нургуль Жанабаевна – к.м.н., Руководитель кафедры терапевтической и ортопедической стоматологии, НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77025020842, e-mail: n.zholdasova@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4289-9195;
Нургалиева Жансулу Жумабеккызы – к.м.н., доцент кафедры фармакологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77781548122, e-mail: nzhansulu@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8732-5833;
Курманалин Бахтияр Амануллинович – Ассистент кафедры детских болезней №2, НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77022148707, e-mail: kba1509@gmail.com, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0469-0649;
Кайбагарова Индира Боранбаевна – преподаватель кафедры фармакологии НАО «ЗКМУ имени Марата Оспанова», Актобе, Республика Казахстан, тел. +77783300346, e-mail: utesheva_indira@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0691-5298.

UDC: 616.125:073.[43+756.8]
DOI: 10.52532/2521-6414-2022-3-65-24-31

GENDER DIFFERENCES IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION SHOWN BY TRANSTHORACIC ECHOCARDIOGRAPHY AND COMPUTED TOMOGRAPHY

B.B. KALIYEV[1], R.I. RAKHIMZHANOVA[2], T.B. DAUTOV[1], L.A. BASTARBEKOVA[1], Zh.A. MOLDAKHANOVA[1], A.M. KABDULLINA[3], A.Zh. BIMAKHAN[1]

[1]NJSC «National Research Cardiac Surgery Center», Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;
[2]NJSC «Astana» Medical University, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;
[3]Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

Relevance: *Cardioembolism is one of the major causes of ischemic strokes and accounts for 15-30% of all cerebral infarctions. Atrial fibrillation (AF) accounts for up to 60% of cardioembolic strokes. Assessing thromboembolic risk is important for patients with AF; however, these concerns do not apply equally to men and women.*

The study aimed to *determine gender differences in echocardiographic and computed tomography characteristics of patients with atrial fibrillation.*

Methods: *The included 202 patients underwent both transthoracic echocardiography and computed tomography. We excluded patients with allergies to iodide, increased creatinine levels, hyperthyroidism, pregnancy, and age <18 years.*

Results: *An increase in BMI by 1 kg/m^2 in female patients increased the risk of left-atrium appendage (LAA) thrombus by 10% (OR=1,1, p=0.019). The yearly increase in the age of women lowers the risk of LAA thrombosis by 6% (OR=0,94, p=0,01). Each increase of EDD in women to 1 cm raises the risk of LAA thrombosis by 151% (OR=2,51, p=0.031). Each increase of ESV and EDV in women to 1 ml raises the risk of LAA thrombosis by 4% and 3%, respectively (p<0.05). Each increase of LVESVI and LVEDVI in female patients to 1 ml/m^2 raises the risk of LAA thrombosis by 6% and 5%, respectively (p<0.05).*

Older age, higher CHA_2-DS_2-VASc, HAS-BLED scores, and enlarger LA in male patients were significantly associated with LAA thrombosis.

The yearly increase in the age of men increases the risk of LAA thrombosis by 5% (OR=1.05, p=0.012). Men with coronary atherosclerosis at risk of thrombosis by 224% (OR=3,24, p=0.002).

Conclusion: *Understanding gender differences may help clinicians provide better care to individuals with AF.*

Keywords: *cardiac CT; atrial fibrillation (AF); echocardiography; gender differences.*

Introduction: Cardioembolism is one of the major causes of ischemic strokes and accounts for 15%–30% of all cerebral infarctions. Atrial fibrillation (AF) accounts for ≤60% of cardioembolic strokes. However, the mechanism of stroke development in patients with AF is well known. However, once the patient develops AF, dysrhythmia causes contractile dysfunction and stasis, leading to thrombosis and an increased risk of thromboembolism [1]. Approximately 90% of all thrombi are localized in the left-atrium appendage (LAA) [2-4]. Current therapeutic strategies for AF include both pharmacological and non-pharmacological methods [5]. Electrical cardioversion with radiofrequency pulmonary-vein antral isolation is a practical approach to treating patients with persistent AF [6,7]. However, blood clots in the LAA are a contraindication of electrical cardioversion [8,9]. After normalization of sinus rhythm, restoring contractility and blood flow can lead to a blood clot of the LAA, detachment, and subsequent cardioembolic stroke. Assessing the risk of stroke in patients with AF is very important. Transesophageal cardiography (TEE) remains the gold standard in LAA thrombosis. However, TEE is a semi-invasive procedure with various complications [10]. Computed tomography (CT) is widely used in clinical practice. In addition, recent technology improvements in cardiac CT have increased its attractiveness because it is non-invasive and a viable alternative to TEE [11]. The development of CT-derived criteria indicating an increased risk of LAA thrombosis can be an effective method for diagnosing potential thromboembolisms.

Gender differences in cardiac anatomy and function have not been investigated. This study analyzed structural and hemodynamic differences in transthoracic echocardiography (TTE) and CT between genders by evaluating risk factors for thrombosis in LAA.

Materials and Methods: We conducted a retrospective cohort study by analyzing the records of 202 patients diagnosed with AF. All patients were admitted to the National Research Cardiac Surgery Center from February 2012 to September 2020. All patients underwent both TTE and cardiac CT. The exclusion criteria for CT were allergic reactions to iodide, increased creatinine levels, thyroid disease (hyperthyroidism), pregnancy, and younger age (<18 years old). We divided the patients into four subgroups: 1) all pa-

tients with or without LAA thrombosis, 2) female patients with or without LAA thrombosis, 3) male patients with or without LAA thrombosis, and 4) female and male patients with LAA thrombosis. Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus (DM), Stroke or transient ischemic attack, Vascular disease, Age 65 to 74 years, Gender category (CHA_2-DS_2-VASc) and Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly, Drugs/alcohol concomitantly (HAS-BLED) scores were calculated in each group. This study was approved by the National Research Cardiac Surgery Center institutional ethics committee and conducted by the Declaration of Helsinki. All patients gave informed consent.

Stroke and bleeding risks were assessed using the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores. The following conditions scored at least one point: history of hypertension, diabetes, congestive heart failure, cardiovascular disease, stroke, transient ischemic attack, or female gender for the CHA_2-DS_2-VASc score.

Hypertension (uncontrolled systolic blood pressure >160 mm Hg), abnormal renal and/or liver function, previous stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized ratios, elderly, concomitant drugs and/or alcohol excess are each assigned 1 point in the HAS-BLED score.

TTE was performed using a Phillips Epiq 7. The study assessed the left-ventricular function (ejection fraction), valve apparatus, and ventricular end-systolic and end-diastolic volumes. Two experienced cardiologists analyzed TTE.

CT scanning was performed on a Siemens Somatom Definition 64 device with retrospective cardio synchronization and reconstruction and a slice thickness of 0.6 mm and a pitch of 0.2 mm. We positioned the patients on their backs and administered intravenous contrast bolus injection using an automatic bolus-free CT injector Ohio Tandem, speed 5 ml/sec, followed by a saline solution of 50 ml. The scan was performed with "bolus tracking" on the ascending aorta at 170 units. At the start of scanning the tracheal bifurcation, the delay after introducing contrast was 10 seconds. Patients were mounted using an ECG synchronizer. The contrast agent dose was calculated based on the patient's weight.

Two experienced radiologists performed the analysis of the CT angiography data. Uniform filling of the LAA was regarded as standard. A defect in the LAA filling was considered a blood clot. The left atrium volume was measured on a Syngo Via workstation using the Volume application along the inner contour of the left atrium, including the LAA manually on each slice. Figure 1 shows an image of the calculation of the left atrium volume. Figure 2 illustrates the LAA thrombosis detected by CT.

Quantitative variables were reported as means and standard deviations. Categorical variables were presented as numbers and percentages in each respective class. Each variable was tested in bivariate analysis with the primary outcome to determine its statistical significance. The Student's t-test and the Mann-Whitney U-test were used for continuous data if the data did not correspond to the parametric test conditions. For qualitative data, Pearson's chi-square and Fisher's exact tests were made to determine significant associations with the outcome in the two groups. The significance level was set at $\alpha = 0.05$. All statistical analyses were performed using STATA 14.0 software.

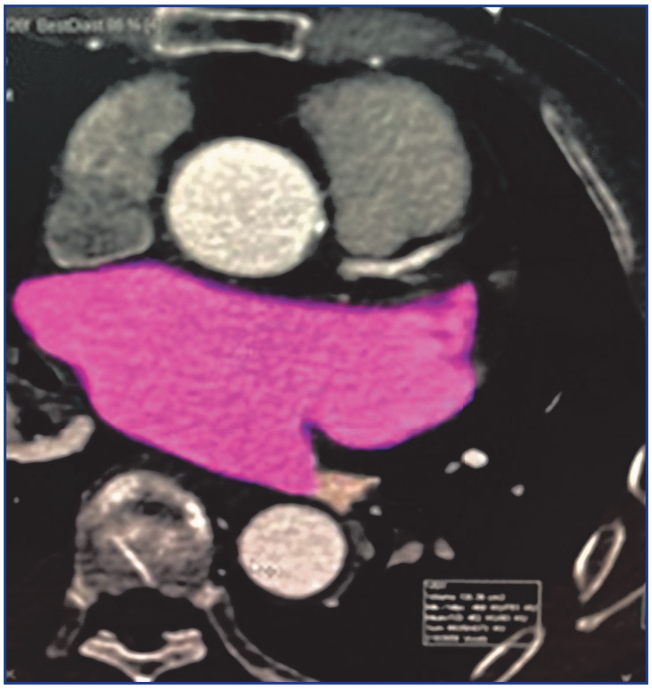


Figure 1 – Calculation of left-atrial volume by computed tomography

Figure 2 – LAA thrombus detected by computed tomography

Results: Overall, 202 patients were enrolled in this study. The mean age of patients was 59.5 (range: 19-86) years. Men accounted for 61.4% of the patients, and the mean Body Mass Index (BMI) was 29.9 kg/m^2. The mean CHA_2DS_2-VASc score was 2.07 (range: 0–6), and the mean HAS-BLED score was 1.6 (range: 0–5). The average left-atrium volume measured by cardiac CT was 135.2 cm^3. See Table 1 for the clinical and demographical characteristics of the patients.

Table 1 – Demographic and medical characteristics of patients (n=202)

Parameter	Mean ± SD or abs. (%)	Standard Deviation (SD) or %
Age, years	59.5	±10.5
Gender		
Female	78	38.6%
Male	124	61.4%
BMI, kg/m^2	29.9	±4.9
CHA_2DS$_2$-VASc	2.07	±1.51
HAS-BLED	1.6	±1.22
Coagulogram indicators		
PT, sec	15.7	±5.48
INR, sec	1.3	±0.57
Fibrinogen, g/L	3.35	±2.44
APTT, sec	40.1	±11.4
TTE		
ESD, cm	3.6	±0.75
EDD, cm	4.9	±0.67
ESV, ml	50.6	±30.5
EDV, ml	108	±35.3
SV, ml	54.8	±13.9
LVEF, %	55.6	±9.6
LVESVI, ml/m^2	25.8	±15.5
LVEDVI, ml/m^2	55.2	±17.4
Cardiac CT		
LA volume, cm^3	135.2	±50

Notes: *APTT, activated partial thromboplastin time; BMI, Body Mass Index; CT, computed tomography; EDD, end-diastolic dimension; EDV, end-diastolic volume; ESD, end-systolic dimension; ESV, end-systolic volume; LVESVI, left-ventricular end-systolic volume index; LVEDVI, left-ventricular end-diastolic volume index; LVEF, left-ventricular ejection fraction; INR, international normalized ratio; LA, left atrium; PT, prothrombin time; TTE, transthoracic echocardiography.*

Higher BMI, higher CHA_2-DS$_2$-VASc and HAS-BLED scores, and enlarged left atrium and ventricular end-systolic volumes were significantly associated with LAA thrombosis (p<0.05). A higher left-ventricular end-systolic volume index measured by TTE predicts LAA thrombosis. After adjustment for the CHA_2DS$_2$-VASc score, multivariate logistic regression showed that a 1-kg/m^2 increase in the BMI increased the probability of LAA thrombosis by 10% (odds ratio =1.1, p=0.0092) (Table 2).

The increased left-ventricular end-systolic volume index by 1 mL/m^2 enhanced the possibility of blood clot formation by 3%. Although the LAA volume is significantly related to the disease, the odds ratio indicates a slight difference (odds ratio = 1.014, p = 0.000) (Table 2). End systolic and diastolic dimensions of the left ventricle measured by TTE are shown in Figures 3 & 4.

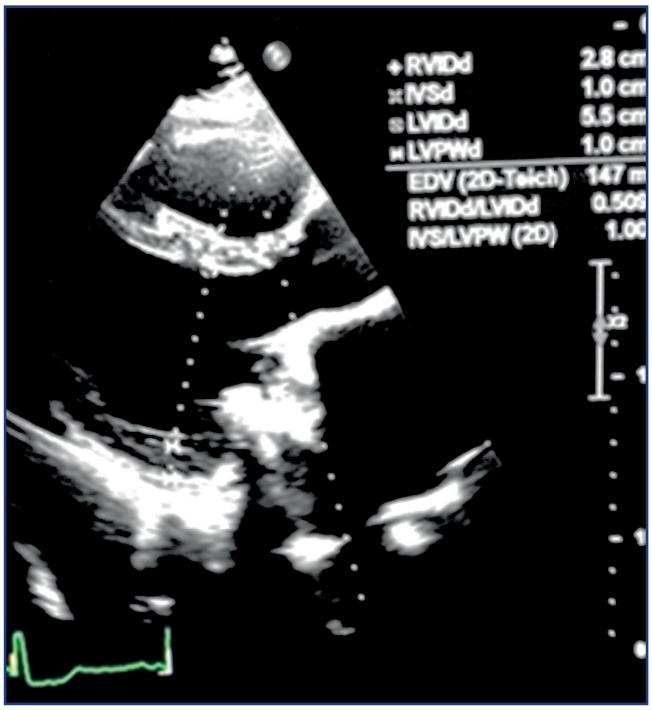


Figure 3 – End-diastolic dimension of left ventricle measured on TTE

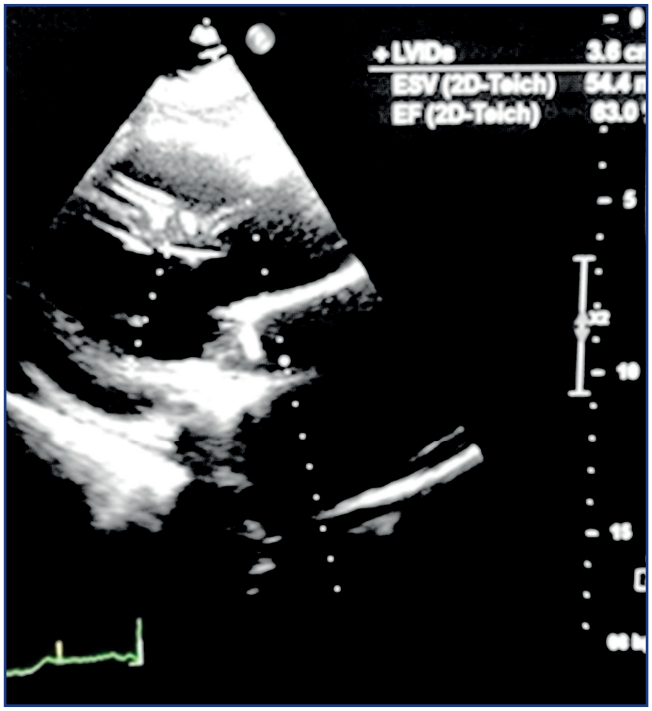


Figure 4 – End-systolic dimension of left ventricle measured on TTE

Table 2 – Demographic and medical characteristics of patients with or without LAA thrombosis

Parameter	No LAA thrombosis, mean ± SD, or abs. (%) (n=100)	LAA thrombosis, mean ± SD or abs. (%) (n=102)	*p*-value	Females, abs. (%) (n=41)	Males, abs. (%) (n=61)	*p*-value
Age, years	59.2 (10.7)	59.8 (10.3)	0.73	59 (10.8)	60 (10.9)	0.54
Gender			0.64			
Female	37 (47.4%)	41 (52.6%)				
Male	63 (50.8%)	61 (49.2%)				
BMI, kg/m^2	28.8 (4.8)	31 (4.8)	**0.0092**	32.5 (3.8)	29.9 (5.1)	**0.019**
CHA_2DS$_2$-VASc	1.7 (1.4)	2.45 (1.5)	**0.0003**	2.54 (1.5)	2.39 (1.5)	0.64
HAS-BLED	1.24 (1.1)	1.94 (1.3)	**<0.0001**	1.76 (1.2)	2.07 (1.3)	0.23

Table 3 (continued)

Coagulogram indicators						
PT, sec	14.7 (4.8)	16.6 (6)	**0.015**	16.7 (6.8)	16.6 (5.4)	0.91
INR, sec	1.21 (0.4)	1.4 (0.7)	**0.021**	1.39 (0.8)	1.4 (0.59)	0.97
Fibrinogen, g/L	3.1 (0.7)	3.6 (3.4)	0.18	4.2 (5.2)	3.2 (0.96)	0.15
APTT, sec	39.9 (11.3)	40.4 (11.5)	0.75	38.2 (13.2)	41.8 (10.1)	0.13
TTE						
ESD, cm	3.5 (0.68)	3.6 (0.82)	0.34	3.54 (0.82)	3.7 (0.82)	0.28
EDD, cm	4.8 (0.61)	4.95 (0.72)	0.19	4.9 (0.63)	5 (0.8)	0.41
ESV, ml	46.2 (18.1)	54.9 (38.7)	**0.041**	49 (26)	59 (45)	0.21
EDV, ml	105 (32)	111 (38.1)	0.21	109 (37.9)	112.8 (38.6)	0.63
SV, ml	54.5 (13.4)	55.3 (14.5)	0.72	51.8 (11.7)	56.8 (15.5)	0.24
LVEF, %	56.4 (7.1)	54.1 (11.2)	0.09	54.6 (13.7)	53.6 (9.3)	0.66
LVESVI, ml/m^2	23.5 (8.7)	28.04 (19.9)	**0.042**	26.3 (14)	29.3 (23.2)	0.47
LVEDVI, ml/m^2	53.5 (14.4)	56.9 (19.8)	0.17	58.2 (18.1)	56.1 (21)	0.61
Cardiac CT						
LA volume, cm^3	119.4 (44.8)	150.71 (50.3)	**0.0001**	145.3 (59)	153.1 (44.4)	0.51

Notes: *APTT, activated partial thromboplastin time; DMI, Body Mass Index; CT, computed tomography; EDD, end-diastolic dimension; EDV, end-diastolic volume; ESD, end-systolic dimension; ESV, end-systolic volume; LVESVI, left-ventricular end-systolic volume index; LVEDVI, left-ventricular end-diastolic volume index; LVEF, left-ventricular ejection fraction; INR, international normalized ratio; LA, left atrium; PT, prothrombin time; TTE, transthoracic echocardiography.*

History of hypertension was found in 69.8% of the participants, 52.5% of patients had a history of atherosclerosis, only two patients had DM, and the number of patients with low left-ventricular fraction was 10 (5%) (Table 3). Evaluation of the valve apparatus showed a significant association with LAA thrombosis in patients with mitral valve regurgitation (p =0.041). Comorbidities analysis showed a 152% higher risk of thrombosis in coronary atherosclerosis patients (odds ratio =2.52, p=0.001) (Table 4).

Table 3 – Comorbidities and forms of atrial fibrillation in the total cohort (n =202)

Parameter	Abs.	%
Hypertension	141	69.8
Coronary sclerosis	106	52.5
DM	4	2
Heart failure		
LVEF < 40%	10	5
40%≤LVEF≤49%	31	15.3
LVEF≥50%	161	79.7
Mitral valve evaluation		
normal	179	88.6
regurgitation	23	11.4
Atrial fibrillation		
paroxysmal	68	33.7
persistent	75	37
long-term persistent	39	19.3
permanent	20	10

Notes: *LVEF, left ventricular ejection fraction; DM, diabetes mellitus.*

Multivariate logistic regression showed that a 1-kg/m^2 increase in BMI increased the risk of LAA thrombosis n female patients by 10% (odds ratio =1.1, p=0.019) (Table 5). TTE and CT characteristics did not show significant differences between male and female patients with thrombus in LAA (Table 2). Analysis of concurrent illnesses showed that male patients with coronary atherosclerosis had a 146% increased risk of thrombosis (OR= 2.46, p= 0.031) (Table 4).

Increasing age lowered the risk of LAA thrombosis by 6% in women (odds ratio =0.94, p = 0.01). Each 1-cm increase in end-diastolic dimension in women increased the risk of LAA thrombosis by 151% (odds ratio = 2.51, p=0.031) (Table 5). Each 1-ml increase in the ventricular end-systolic volume and end-diastolic volume in women increased the risk of LAA thrombosis by 4% and 3%, respectively (p?0.05) (Table 5). Each 1 ml/m^2-increase in the left-ventricular end-systolic volume and left-ventricular end-diastolic volume in women increased the risk of LAA thrombosis by 6% and 5%, respectively (p?0.05) (Table 5). Mitral valve insufficiency in female patients was significantly associated with LAA thrombosis (p?0.05) (Table 6).

Older age, higher CHA_2-DS_2-VASc and HAS-BLED scores, and enlarged left atrium in males were significantly associated with LAA thrombosis (p<0.05) (Table 7).

Increased age increased the risk of LAA thrombosis in men by 5% (odds ratio=1.05, p=0.012) (Table 7). With each 1-second increase in the prothrombin time and international normalized ratio in men, the risk of LAA thrombosis increased by 13% and 293%, respectively (odds ratio=1.05 and 3.93, respectively, p<0.05) (Table 7). There were no significant differences in the TTE characteristics between male patients with or without LAA thrombosis. Analysis of concurrent illnesses showed that men with coronary atherosclerosis had a 224% higher risk of thrombosis (odds ratio=3.24, p=0.002) (Table 8).

Table 4 – Comorbidities in patients with or without LAA thrombosis

Parameter	No LAA thrombosis, abs. (%) (n=100)	LAA thrombosis, abs. (%) (n=102)	p-value	Females, abs. (%) (n=41)	Males, abs. (%) (n=61)	p-value
Hypertension	67 (47.5%)	74 (52.5%)	0.39	30 (40.5%)	44 (59.5%)	0.91
Coronary sclerosis	41 (38.7%)	65 (61.3%)	**0.001**	21 (32.3%)	44 (67.7%)	**0.031**
DM	3 (75%)	1 (25%)	0.3	1 (100%)	0	0.22

Table 4 (continued)

Heart failure			0.087			0.83
LVEF<40%	2 (20%)	8 (80%)		3 (37.5%)	5 (62.5%)	
40%≤LVEF≤49%	13 (42%)	18 (58%)		6 (33.3%)	12 (66.7%)	
LVEF≥50%	85 (52.8%)	76 (47.2%)		32 (42.1%)	44 (57.9%)	
Valve apparatus estimation			**0.041**			0.41
Normal	84 (46.9%)	95 (53.1%)		39 (41%)	56 (59%)	
Mitral valve regurgitation	16 (69.6%)	7 (30.4%)		2 (28.6%)	5 (71.4%)	
Atrial fibrillation						0.65
paroxysmal				12 (48%)	13 (52%)	
persistent				17(42.5%)	23(57.5%)	
long-term persistent				7 (30.4%)	16(69.6%)	
permanent				5 (35.7%)	9 (64.3%)	

Notes: *LVEF, left-ventricular ejection fraction; DM, diabetes mellitus.*

Table 5 – Demographic and medical characteristics of female patients (n=78)

Parameter	No LAA thrombosis, abs. (%) (n=37)	LAA thrombosis, abs. (%) (n=41)	*p*-value
Age, years	65.2 (9.7)	59 (10.8)	**0.01**
BMI, kg/m^2	30.2 (5.9)	32.5 (3.8)	0.09
CCHA$_2$DS$_2$-VASc	1.92 (1.6)	2.54 (1.5)	0.08
HAS-BLED	1.46 (1.1)	1.76 (1.2)	0.26
Coagulogram indicators			
PT, sec	15.4 (6.5)	16.7 (6.8)	0.43
INR, sec	1.31 (0.62)	1.39 (0.78)	0.61
Fibrinogen, g/L	3.3 (0.6)	4.2 (5.2)	0.31
APTT, sec	41.7 (13.9)	38.2 (13.2)	0.26
TTE			
ESD, cm	3.32 (0.77)	3.54 (0.82)	0.22
EDD, cm	4.57 (0.6)	4.88 (0.63)	**0.027**
ESV, ml	36.5 (14.5)	49 (26.2)	**0.012**
EDV, ml	84.9 (24)	109 (37.9)	**0.001**
SV, ml	45.9 (10.5)	51.8 (11.7)	0.09
LVEF, %	58 (7.6)	54.6 (13.7)	0.19
LVESVI, ml/m^2	20.4 (7.6)	26.3 (13.9)	**0.03**
LVEDVI, ml/m^2	47.6 (12.4)	58.2 (18.1)	**0.005**
Cardiac CT			
LA volume, cm^3	111.3 (41.8)	145.3 (59)	**0.013**

Notes: *APTT, activated partial thromboplastin time; BMI, Body Mass index; CT, computed tomography; EDD, end-diastolic dimension; EDV, end-diastolic volume; ESD, end-systolic dimension; ESV, end-systolic volume; LVESVI, left-ventricular end-systolic volume index; LVEDVI, left-ventricular end-diastolic volume index; LVEF, left-ventricular ejection fraction; INR, international normalized ratio; LA, left atrium; PT, prothrombin time; TTE, transthoracic echocardiography.*

Table 6 – Comorbidities in female patients (n=78)

Parameter	No LAA thrombosis (n=37)	LAA thrombosis (n=41)	*p*-value
Hypertension	28 (48.3%)	30 (51.7%)	0.80
Coronary sclerosis	13 (38.2%)	21 (61.8%)	0.15
DM	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0.60
Heart failure			0.67
LVEF<40%	1 (25%)	3 (75%)	
40%≤LVEF≤49%	4 (40%)	6 (60%)	
LVEF≥50%	32 (50%)	32 (50%)	
Valve apparatus estimation			**0.02**
Normal	28 (41.8%)	39 (58.2%)	
Regurgitation	9 (81.8%)	2 (18.2%)	
Atrial fibrillation			0.22
paroxysmal	19 (61.3%)	12 (38,7%)	
persistent	10 (37%)	17 (63%)	
long-term persistent	6 (46.2%)	7 (53.8%)	
permanent	2 (28.6%)	5 (71.4%)	

Notes: *LVEF, left-ventricular ejection fraction; DM, diabetes mellitus.*

Table 7 – Demographic and medical characteristics of male patients (n=124)

Parameter	No LAA thrombosis, abs. (%) (n=63)	LAA thrombosis, abs. (%) (n=61)	*p*-value
Age, years	55.7 (9.7)	60.3 (10)	**0.012**
BMI, kg/m^2	28.13 (3.9)	29.9 (5.1)	0.06
CHA_2DS_2-VASc	1.57 (1.35)	2.39 (1.5)	**0.002**
HAS-BLED	1.11 (1.1)	2.1 (1.3)	**<0.0001**
Coagulogram indicators			
PT, sec	14.3 (3.4)	16.5 (5.4)	**0.006**
INR, sec	1.15 (0.3)	1.39 (0.6)	**0.003**
Fibrinogen, g/L	3.02 (0.7)	3.19 (0.9)	0.25
APTT, sec	38.8 (9.4)	41.8 (10.2)	0.09
TTE			
ESD, cm	3.68 (0.6)	3.72 (0.8)	0.76
EDD, cm	4.9 (0.6)	5 (0.8)	0.90
ESV, ml	51.9 (17.6)	59 (45)	0.25
EDV, ml	116.9 (30.3)	112.8 (38.6)	0.51
SV, ml	59.5 (12.4)	56.8 (15.5)	0.37
LVEF, %	55.5 (6.8)	53.6 (9.3)	0.21
LVESVI, ml/m^2	25.3 (8.9)	29.3 (23.2)	0.21
LVEDVI, ml/m^2	56.9 (14.5)	56.1 (21)	0.81
Cardiac CT			
LA volume, cm^3	124.4 (46.3)	153.1 (44.4)	**0.003**

Notes: *APTT, activated partial thromboplastin time; BMI, Body Mass Index; CT, computed tomography; EDD, end-diastolic dimension; EDV, end-diastolic volume; ESD, end-systolic dimension; ESV, end-systolic volume; LVESVI, left-ventricular end-systolic volume index; LVEDVI, left-ventricular end-diastolic volume index; LVEF, left-ventricular ejection fraction; INR, international normalized ratio; LA, left atrium; PT, prothrombin time; TTE, transthoracic echocardiography.*

Table 8 – Comorbidities in male patients (n=124)

Parameter	No LAA thrombosis, abs. (%) (n=63)	LAA thrombosis, abs. (%) (n=61)	*p*-value
Hypertension	39 (47%)	44 (53%)	0.23
Coronary sclerosis	28 (38.9%)	44 (61.1%)	**0.002**
DM	1 (100%)	0	0.32
Heart failure			0.13
LVEF < 40%	1 (16.7%)	5 (83.3%)	
40%≤LVEF≤49%	9 (42.9%)	12 (57.1%)	
LVEF≥50%	53 (54.6%)	44 (45.4%)	
Valve apparatus estimation			0.76
Normal	56 (50%)	56 (50%)	
Regurgitation	7 (58.3%)	5 (41.7%)	
Atrial fibrillation			0.08
paroxysmal	24 (64.9%)	13 (35.1%)	
persistent	25 (52.1%)	23 (47.9%)	
long-term persistent	10 (38.5%)	16 (61.5%)	
permanent	4 (30.8%)	9 (69.2%)	

Notes: *LVEF, left-ventricular ejection fraction; DM, diabetes mellitus*

Discussion: Female gender continues to be recognized as a stroke risk factor in AF [12]. Previous studies have reported several gender-related differences in the prevalence, clinical presentation, associated comorbidities, and therapeutic outcomes of patients with AF [13]. This study found that TTE measured enlarged left-atrial volume and end-systolic left-ventricular volume. TTE was independently associated with LAA thrombosis detected by cardiac CT in patients with a history of AF and receiving anticoagulant therapy in the total cohort. This finding was factual even when adjusted for BMI and CHA2 DS2–VASc score. The left-ventricular ejection fraction was not significantly associated with LAA thrombosis, most likely because of the low share of heart failure patients; in most patients, the ejection fraction was high. However, an increased left-ventricular end-diastolic volume index remained significant in predicting LAA thrombosis in female patients.

It was previously reported that increased left-atrial systolic and diastolic volume indexes were independently associated with LAA thrombosis in patients with AF [14]. Left-atrial volume is an independent risk factor for various cardiovascular events and is associated with coronary sclerosis, with an increased risk of ischemic stroke and myocardial infarction [15,16]. In addition, an increase in the left-atrium volume is often associated with a relapse of AF after radiofrequency ablation [17]. In all groups of patients, enlarged LA measured by CT was strongly related to the presence of LAA thrombosis.

Additionally, women with AF are more likely than males to develop valvular heart disease and heart failure with retained left-ventricular function. Still, they have a lower risk of coronary artery disease [18]. Simultaneously, coronary atherosclerosis was significantly associated with an increased risk of thrombosis of the LAA, p=0.001, with a higher risk of LAA thrombosis in men.

We found that the CHA_2DS_2-VASc score had a statistically significant association with LAA thrombosis in male patients (p=0.0003) but not in female patients. However, in the study, increasing age lowered the risk of LAA thrombosis in women by 6%, probably because of their young age.

The association between AF and obesity has been previously studied in patients with cardiac pathologies. Since then, several epidemiological studies have found a strong association between obesity and AF [19]. In our study, an increased BMI correlated with the risk of LAA thrombosis (odds ratio=1.1, p=0.0092).

Cardiac CT also allows for evaluating and treating AF and assessing the location, size, and number of pulmonary veins before ablation. CT's high diagnostic accuracy can also determine the coronary arteries and coronary sclerosis anatomy and exclude LAA thrombosis in patients with AF.

Our study had several limitations. First, this was a single-center study. Women's risk of developing an LAA thrombosis decreased with increasing age per year. Although the present analysis included 202 patients, there were still limitations in the sample of patients because of their relatively young age. Second, in our center, measurements of the linear dimensions and volumes of the left ventricle were performed only by TTE. Because the echocardiograms were gathered from existing hospital records in the research location, they were not interpreted systematically; nonetheless, these data reflect actual clinical practice. This study did not provide CT to evaluate the left ventricle's dimensions and volumes, indicating the need for further research.

Conclusion: It can be inferred that specific gender differences are evident in echocardiography and CT data, which may reflect hemodynamic and structural abnormalities in individuals with AF. Our findings demonstrate that TTE and cardiac CT provide beneficial information for predicting thrombosis formation risks in LAA. Thus, it is necessary to consider age, gender, and concurrent illnesses. Improved clinician understanding of these gender differences may aid in caring for patients with AF. The study results invite further research since. However, there are many gaps in our knowledge concerning this issue.

References

1. Kamel H., Okin P.M., Elkind M.S., Iadecola C. Atrial fibrillation and mechanisms of stroke: time for a new model // Stroke. – 2016. – Vol. 47. – P. 898-900. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012004;

2. Kong B., Liu Y., Huang H., Jiang H., Huang C. Left atrial appendage closure for thromboembolism prevention in patients with atrial fibrillation: advances and perspectives // J. Thorac. Dis. – 2015. – Vol. 7. – P. 199-203. https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.01.20;

3. Syed F.F., DeSimone C.V., Friedman P.A., Asirvatham S.J. Left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation // Cardiol Clin. – 2014. – Vol. 32. – P. 601-625. https://doi.org/10.1016/j.ccl.2014.07.006;

4. Mahajan R., Brooks A.G., Sullivan T., Lim H.S., Alasady M., Abed H.S., Ganesan A.N., Nayyar S., Lau D.H., Roberts-Thomson K.C., Kalman J.M. Importance of the underlying substrate in determining thrombus location in atrial fibrillation: implications for left atrial appendage closure // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 1120-1126. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-301799;

5. Xu J., Luc J.G.Y., Phan K. Atrial fibrillation: a review of current treatment strategies // J. Thorac Dis. – 2016. – Vol. 8. – P. E886-E900. https://doi.org/10.21037/jtd.2016.09.13;

6. Brandes A., Crijns H.J., Rienstra M., Kirchhof P., Grove E.L., Pedersen K.B., Van Gelder I.C. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a standard procedure // Europace. – 2020. – Vol. 22. – P. 1149-1161. https://doi.org/10.1093/europace/euaa057;

7. Kojodjojo P., D. O'Neill M., Lim P.B., Malcolm-Lawes L., Whinnett Z.I., Salukhe T.V., Linton N.W., Lefroy D., Mason A., Wright I., Peters N.S. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryo-balloon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomized comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation // Heart. – 2010. – Vol. 96. – P. 1379-1384. https://doi.org/10.1136/hrt.2009.192419 ;

8. Squara F., Bres B., Scarlatti D., Moceri P., Ferrari E. Clinical Outcomes after AF Cardioversion in patients presenting left atrial sludge in trans-esophageal echocardiography // J. Interv. Card. Electrophysiol. – 2020. – Vol. 57. – P. 149-156. https://doi.org/10.1007/s10840-019-00561-8;

9. Melillo E., Palmiero G., Ferro A., Mocavero P.E., Monda V., Ascione L. Diagnosis and management of left atrium appendage thrombosis in atrial fibrillation patients undergoing cardioversion // Medicine. – 2019. – Vol. 55. – P. 511. https://doi.org/10.3390/medicina55090511;

10. Purza R., Ghosh S., Walker C., Hiebert B., Koley L., Mackenzie G.S., Grocott H.P. Transesophageal echocardiography complications in adult cardiac surgery: a retrospective cohort study // Ann Thorac Surg. – 2017. – Vol. 103. – P. 795-802. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.06.073;

11. Budoff M.J., Shittu A., Hacioglu Y., Gang E., Li D., Bhatia H., Alvergue J., Karlsberg R.P. Comparison of transesophageal echocardiography versus computed tomography for detection of left atrial appendage filling defect (thrombus) // Am. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 113. – P. 173-177. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.09.037;

12. Cheng E.Y., Kong M.H. Gender differences of thromboembolic events in atrial fibrillation // Am J. Cardiol. – 2016. – Vol. 117. – P. 1021-1027. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.12.040;

13. Odening K.E., Deiß S., Dilling-Boer D., Didenko M., Eriksson U., Nedios S., Ng F.S., Roca Luque I., Sanchez Borque P., Vernooy K., Wijnmaalen A.P. Mechanisms of gender differences in atrial fibrillation: role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and re-modelling // E.P. Europace. – 2019. – Vol. 21. – P. 366-376. https://doi.org/10.1093/europace/euy215;

14. Osawa K., Nakanishi R., Ceponiene I., Nezarat N., French W.J., Budoff M.J. Predicting Left atrial appendage thrombus from left atrial volume // Tex Heart Inst. J. – 2020. – Vol. 47. – P. 78-85. https://doi.org/10.14503/THIJ-17-6290;

15. Facchini E., Degiovanni A., Paolo N. Marin Left atrium function in patients with coronary artery disease // Curr. Opin. Cardiol. – 2014. – Vol. 29. – P. 423-429. https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000085

16. Xu Y., Zhao L., Zhang L., Han Y., Wang P., Yu S. Left atrial enlargement and the risk of stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies // Front Neurol. – 2020. – Vol. 14. – P. 26. https://doi.org/10.3389/fneur2020.00026;

17. Kim Y.G., Shim J., Oh S.K., Park H.S., Lee K.N., Hwang S.H., Choi J.I., Kim Y.H. Different responses of the left atrium and left atrial appendage to radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: a follow-up MRI study // Sci. Rep. – 2018. – Vol. 8. – P. 1-9. https://doi.org/10.1038/s41598-018-26212-y;

18. Dagres N., Nieuwlaat R., Vardas P.E., Andresen D., Lévy S., Cobbe S., Kremastinos D.T., Breithardt G., Cokkinos D.V., Crijns H.J. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 572-577. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.10.047;

19. Vyas V., Lambiase P. Obesity and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and novel therapeutic opportunities // Arrhytm. Electrophysiol. Rev. – 2019. – Vol. 8. – P. 28-36. https://doi.org/10.15420/aer.2018.76.2.

ТҰЖЫРЫМ

ТРАНСТОРАКАЛЬДЫ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ЖӘНЕ КОМПЬЮТЕРЛІК ТОМОГРАФИЯ АРҚЫЛЫ АНЫҚТАЛҒАН ЖҮРЕКШЕЛЕРДІҢ ФИБРИЛЛЯЦИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ЖЫНЫСТЫҚ АЙЫРМАШЫЛЫҒЫ

Б.Б. Калиев[1], Р.И. Рахимжанова[2], Т.Б. Даутов[1], Л.А. Бастарбекова[1], Ж.А. Молдаханова[1], А.М. Кабдуллина[3], А.Ж. Бимахан[1]

[1]«Ұлттық Ғылыми Кардиохирургиялық орталық» КеАҚ, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;
[2]«Астана» медицина университеті КеАҚ, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы;
[3]Қазақстан Республикасы Президентінің Іс Басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: *Кардиоэмболия ишемиялық инсульттің негізгі себептерінің бірі болып табылады және барлық церебральды инфарктардың 15-30% құрайды. Жүрекшелердің фибрилляциясы (АФ) кардиоэмболиялық инсульттердің 60% құрайды. Тромбоэмболия қаупін*

бағалау жүрекшелердің фибрилляциясы бар науқастар үшін маңызды; дегенмен, бұл алаңдаушылықтар ерлер мен әйелдерге бірдей қатысты емес.

Зерттеудің мақсаты *жүрекшелердің фибрилляциясы бар науқастарда эхокардиографиялық және компьютерлік томографиялық сипаттамалардағы гендерлік айырмашылықтарды анықтау болып табылады.*

Әдістері: *Барлық науқасқа трансторакальды эхокардиография мен компьютерлік томография жасалды (КТ). Йод аллергиясы, жоғары креатинин, гипертиреоз, жүктілік, жасы <18 жастан төмен науқастар топқа қосылмады.*

Нәтижелер. *Әйел науқастарында дене салмағының индексі 1 кг/м² артуы сол жүрекшенің құлақшасы тромбозының қаупін 10%-ға арттырды (OR=1,1, p=0,019). Әйелдер жасының 1 жылға артуы сол жүрекшенің құлақшасы тромбозының қаупін 6%-ға төмендетеді (OR=0,94, p=0,01). Әйелдердегі шекті диастоликалық диаметр әрбір 1 см жоғарылауы сол жүрекшенің құлақшасы тромбозының қаупін 151% арттырады (OR=2,51, p=0,031). Әйелдерде шекті диастоликалық көлемінің және шекті систоликалық көлемінің 1 мл-ге артуы, сәйкесінше, 4% және 3%-ға сол жүрекшенің құлақшасы тромбозының қаупін арттырады (p<0,05). Әйел жынысты пациенттерде индекстелген шекті диастоликалық және шекті систоликалық көлемінің 1 мл/м²-ге әрбір ұлғаюы сол жүрекшенің құлақшасы тромбоз қаупін тиісінше 6% және 5%- га арттырады (p<0,05).*

Егде жас, жоғары CHA_2-DS_2-VASc, HAS-BLED көрсеткіштері және ер пациенттерде сол жүрекшенің ұлғаю сол жүрекшенің құлақшасының тромбымен айтарлықтай байланысты.

Ерлердің жасының 1 жылға артуы сол жүрекшенің құлақшасы тромбозының қаупін 5%-ға арттырады (OR=1,05, p=0,012). Коронарлық атеросклерозы бар ерлерде тромб түзілу қаупі – 224% (OR=3,24, p=0,002).

Қорытынды: *Клиницисттердің гендерлік айырмашылықтарды жақсы түсінуі жүрекшелер фибрилляциясы бар адамдарда емдеу деңгейін жоғарлатуға үлесін қосуы мүмкін.*

Түйінді сөздер: *жүректің КТ; жүрекшелердің фибрилляциясы; эхокардиография; гендерлік айырмашылықтар*

АННОТАЦИЯ

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ВЫЯВЛЕННЫЕ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСТОРАКАЛЬНОЙ ЭХОКАРДИОГРАФИИ И КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

Б.Б. Калиев[1], Р.И. Рахимжанова[2], Т.Б. Даутов[1], Л.А. Бастарбекова[1], Ж.А. Молдаханова[1], А.М. Кабдуллина[3], А.Ж. Бимахан[1]

[1]НАО «Национальный научный кардиохирургический центр», Нур-Султан, Республика Казахстан;
[2]НАО Медицинский университет «Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан;
[3]Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан, Нур-Султан, Республика Казахстан

Актуальность: *Кардиоэмболия является одной из основных причин ишемических инсультов и составляет 15-30% всех инфарктов головного мозга. На долю фибрилляции предсердий приходится до 60% кардиоэмболических инсультов. Оценка риска тромбоэмболии важна для пациентов с мерцательной аритмией, однако эти опасения не относятся в равной степени к мужчинам и женщинам.*

Целью исследования *было определение гендерных различий у больных с фибрилляцией предсердий по данным трансторакальной эхокардиографии и компьютерной томографии.*

Методы: *Всем пациентам была проведена как трансторакальная эхокардиография, так и компьютерная томография. Из исследования были исключены пациенты с аллергией на йод, повышенным уровнем креатинина, гипертиреозом, беременностью, возрастом <18 лет.*

Результаты: *Увеличение индекса массы тела на 1 кг/м² у женщин повышало риск тромбоза ушка левого предсердия (УЛП) на 10% (отношение шансов (ОШ)=1,1, p=0,019). С каждым увеличением возраста женщин на 1 год риск тромбоза УЛП снижался на 6% (ОШ=0,94, p=0,01). Каждое увеличение конечного диастолического размера у женщин на 1 см повышало риск тромбоза УЛП на 151% (ОШ=2,51, p=0,031). Каждое увеличение конечного систолического объема (КСО) и конечного диастолического объема (КДО) у женщин на 1 мл повышало риск тромбоза УЛП на 4% и 3%, соответственно (p<0,05). Каждое увеличение индексированных КСО и КДО левого желудочка у женщин на 1 мл/м² повышало риск тромбоза УЛП на 6% и 5 %, соответственно (p<0,05).*

Пожилой возраст, более высокие баллы CHA_2-DS_2-VASc, HAS-BLED и увеличение объема левого предсердия у мужчин были в значительной степени связаны с тромбом УЛП. Увеличением возраста мужчин на 1 год повышало риск тромбоза УЛП на 5% (ОШ=1,05, p=0,012). Коронарный атеросклероз повышал риску тромбообразования у мужчин на 224% (ОШ=3,24, p=0,002).

Заключение: *Понимание гендерных различий может помочь клиницистам лучше заботиться о людях с фибрилляцией предсердий.*

Ключевые слова: *компьютерная томография сердца; фибрилляция предсердий (ФП); эхокардиография; гендерные различия*

Transparency of the study: *Authors take full responsibility for the content of this manuscript.*
Conflict of interests: *Authors declare no conflict of interest.*
Financing: *Authors declare no financing of the study.*
Authors' input: *contribution to the study concept – Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B.; study design – Kaliyev B.B.; execution of the study – Bastarbekova L.A.; interpretation of the study – Moldakhanova Zh.A., Kabdullina A.M.; preparation of the manuscript – Bimakhan A.Zh., Kaliyev B.B.*

Authors' data:
Kaliyev B.B. (corresponding author) – M.D., Department of Radiology of National Research Cardiac Surgery Center, Turan Avenue 38, Nur-Sultan, 010000, the Republic of Kazakhstan, tel. +77014011358, e-mail: baur233113@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4825-749X;
Rakhimzhanova R.I. – Honored Worker of the RK, Academician of the Academy of Preventive Medicine of the RK, Head of the Department of Radiology No. 1 of JSC "Astana Medical University", Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, tel. +77012288058, e-mail: rakhimzhanova01@rambler.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3490-6324;
Dautov T.B. – Doctor of Science, M.D., Ph.D., Ass. Prof, Head of the Department of Radiology and Nuclear Medicine, Corporate fund "University Medical Center", Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, tel. +77077713367, e-mail: tairkhan.dautov@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5267-0108;
Bastarbekova L.A. – M.D., M.Sc., Department of Radiology, National Research Cardiac Surgery Center MOH RK, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, tel. +77022844036, e-mail: lbastarbekova@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8246-4754;
Moldakhanova Zh.A. – M.D., Department of Radiology, National Research Cardiac Surgery Center MOH RK, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, tel. +77716066716, e-mail: moldahanova1991@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5980-9563;
Kabdullina A.M. – M.D., Department of Nuclear Medicine, Medical Centre Hospital of President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, tel. +77760108877, e-mail: azharazh@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0521-5484;
Bimakhan A.Zh. – M.D., Department of Radiology, National Research Cardiac Surgery Center MOH RK, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan, tel. +77757355995, e-mail: abimakhan95@gmail.com, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3100-3389.

УДК: 616.61-036.12:155.392:089.819.843 DOI: 10.52532/2521-6414-2022-3-65-32-36

ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: СЕРИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

А.О. МУРЗАХМЕТОВА[1], В.М. КЕМАЙКИН[2], А.М. АЙНАБАЙ[1,2], А.М. МЕЙРАМОВА[1], Б.А. АЙНАБЕКОВА[1]

[1]НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан;
[2]НАО Национальный научный онкологический центр, Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: *Острое повреждение почек является серьезным осложнением у больных с острым лейкозом, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). По статистике, острое нарушения функции почек часто встречается в первые 100 дней после ТГСК.*

Цель исследования *– оценка функций почек у больных с острым лейкозом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.*

Методы: *В статье представлены клинические случаи больных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), у которых развилась острая почечная недостаточность после ТГСК. Описана динамика функционального состояния почек больных с ОЛЛ после ТГСК.*

Результаты: *Основной причиной развития острого повреждения почек у исследуемых больных послужил комплекс осложнений после ТГСК. Была выявлена ренальная форма повреждения почек в виде острого лизиса опухоли и тромботической микроангиопатии.*

Заключение: *Больные с ОЛЛ имеют риски развития острого повреждения почек во время ТГСК, что требует тщательного мониторинга функций почек, особенно в ранний посттрансплантационный период.*

Ключевые слова: *трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), острое повреждение почек (ОПП), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), скорость клубочковой фильтрации, функция почек.*

Введение: Острое повреждение почек (ОПП) является серьезным осложнением у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1]. ОПП у реципиентов ТГСК наблюдается в 15-73% случаев [2]. По данным недавнего систематического обзора S.R. Kanduri с соавт. с участием 5114 пациентов, перенесших ТГСК, частота развития ОПП у реципиентов ТГСК составила 49,8% [3]. Наиболее часто ОПП регистрируется в первые 100 дней после ТГСК [4, 5].

Причины развития ОПП у больных с острым лейкозом в условиях ТГСК многофакторны и во многом зависят от тяжести посттрансплантационных осложнений. Известно, что тяжелые осложнения, которые реципиенты ТГСК переживают после трансплантации, имеют опосредованное влияние на функции почек, такие как острая реакция «трансплантат против хозяина», сердечно-сосудистая патология, инфекционные осложнения [6-8]. Кроме того, реципиенты ТГСК подвергаются поэтапному длительному приему химиотерапевтических препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом [9].

Принятыми критериями верификации ОПП у реципиентов ТГСК являются снижение диуреза, снижение скорости клубочковой фильтрации и нарастание клиренса сывороточного креатинина [10]. В Казахстане ТГСК больным с острым лейкозом осуществляется в Национальном научном онкологическом центре (ННОЦ) г. Нур-Султан с 2010 года, где к настоящему времени проведено более 500 процедур.

В данной статье нами представлены клинические случаи пациентов с острым лейкозом, у которых развилась острая почечная недостаточность после ТГСК.

Цель исследования – оценка функций почек у больных с острым лейкозом после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы: На базе ННОЦ, нами были изучены данные двух клинических случаев больных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), у которых развилась острая почечная недостаточность после ТГСК. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с исходной сохранной скоростью клубочковой фильтрации до ТГСК. Диагноз ОЛЛ был подтвержден по результатам гемограммы, миелограммы, иммунофенотипирования бластных клеток и цитогенетических исследований (стандартное и меодом FISH). Химиотерапия проводилась в соответствии с утвержденным Министерством Здравоохранения Республики Казахстан клиническим протоколом диагностики и лечения «Острый лимфобластный лейкоз у взрослых» от 09.07.2015 г. и протоколом лечения ALL-2013KZ [11]. В обоих случаях пациенты являлись кандидатами для проведения ТГСК, так как имели высокий риск развития рецидивов. Из-за отсутствия родственных и неродственных доноров для аллогенной трансплантации стволовых клеток после предварительной премедикации больным была проведена гаплоидентичная ТГСК.

Исследование проводилось с одобрения локального этического комитета: НАО «Медицинский университет Астана» с соблюдением этических принципов Хельсинской декларации.

Случай №1

Информация о пациенте: женщина 37 лет по результатам гемограммы была экстренно госпитализирована в отделение гематологии ГКБ №7 г. Алматы (Казахстан), где впервые был диагностирован B-I вариант ОЛЛ с коэкспрессией лимфоидного антигена CD7, группа высокого риска. Для лечения и проведения ТГСК больная была госпитализирована в Национальный научный онкологический центр г. Нур-Султан (Казахстан).

Клинические данные: при поступлении общее состояние больной было средней степени тяжести, обусловленное основным заболеванием. Клинических симптомов со стороны жизненно важных органов не наблюдались. Органы мочеиспускания: Область почек была визуально не изменена. Мочеиспускание – самостоятельное, моча желтого цвета. Диурез – адекватный, 1,8-2,0 литра в сутки.

Диагностика: с целью подтверждения диагноза больной были проведены цитологические исследования крови и костного мозга, цитохимическое исследование бластных клеток, иммунофенотипирование на проточном цитофлюориметре, стандартное цитогенетическое исследование и исследование методом FISH.

Данные гемограммы: гиперлейкоцитоз, тромбоцитопения, бластемия.

Данные миелограммы: костный мозг обильно клеточный, на 81,6% представлен бластными клетками. Ростки кроветворения были угнетены.

ИФТ костного мозга: в образце костного мозга на цитограмме CD 45/SSC выявлена патологическая популяция клеток, составляющая 96% от общего числа ядросодержащих событий.

Цитогенетическое исследование костного мозга: хромосомной патологии не было выявлено.

С целью оценки функции почек больной были проведены общеклинические лабораторные и инструментальные методы обследования. Данные представлены в таблице 1.

УЗИ почек, УЗДГ сосудов почек: Нефроптоз справа 1 степени. Киста правой почки. Очаговой патологии почек, надпочечников не выявлено. Гемодинамических нарушении кровотока на уровне почечных артерии не выявлено. Индексы периферического сосудистого сопротивления на уровне паренхиматозных артерии с обеих сторон в пределах нормы.

Таблица 1 – Лабораторные данные пациента с ОЛЛ, случай №1

Переменные	Случай 1	
	До ТГСК	После ТГСК
СКФ (мл/мин)	122	9
Креатинин (мкмоль/л)	46	505
Мочевая кислота (ммоль/л)	254	698
СРБ (мг/л)	2,0	172
Калий (ммоль/л)	4,1	5,2
ЛДГ (Ед/л)	144	2800

Лечение: Режим кондиционирования: бусульфан 10 мг/кг+ флударабин 30 мг/м^2. Гапло-ТГСК была проведена в объеме 735 мл, в количестве CD34 – 6,24 млн/кг, соответственно весу реципиента. После проведения ТГСК с целью профилактики реакции «трансплантат против хозяина» была назначена иммуносупрессивная терапия: такролимус 0,03 мг/кг в сутки с последующим переводом на пероральный прием по 4 мг в сутки с коррекцией дозы в зависимости от концентрации в крови, +3,+5 день профилактика по методу L. Luznik + циклофосфан 50 мг/кг №2.

Результаты: На + 14 день после гапло-ТГСК у больной отсутствовали признаки нейтрофильного приживления (0*10/9л). Была начата стимуляция колониестимулирующим фактором филграстим 300 мкг в сутки подкожно №14 согласно протоколу гапло-ТГСК. При этом из осложнений у больной была выявлена стойкая фебрильная нейтропения (стойкая лихорадка, СРБ – 85 мг/л, прокальцитонин – 2,04 нг/мл), где в связи с неэффективностью проводимой антибактериальной терапии (пиперациллин/тазобактам – 4,5гр*4 раза в сутки) и глубоким агранулоцитозом была усилена антибактериальная терапия Меропенемом и Ванкомицином. На +28 день было констатировано нейтрофильное приживление в трех анализах крови (лейкоциты были выше 1х10/9л). На +20 день после гапло-ТГСК по данным биохимического анализа крови был выявлен первый эпизод нарушения функции почек (повышение креатинина до 112 мкмоль/л, снижение диуреза). В связи с этим больной была назначена гидратационная терапия со стимуляцией диуреза. Лечение проведено с положительным эффектом, показатели креатинина и мочевины нормализовались. В дальнейшем у пациентки было выявлено осложнение РТПХ печени и активация ЦМВ инфекции, ввиду чего больной была проведена ГКС терапия и противовирусная терапия.

Однако на +76 день после гапло-ТГСК по данным миелограммы (бластемия до 13%) и ИФТ крови был подтвержден рецидив основного заболевания. Учитывая химиорезистентность на проведенные противорецидивные курсы химиотерапии, в том числе с применением высоких доз цитостатической терапии, был получен положительный ответ только при использовании моноклонального антитела Инотузумаб. Далее, в соотвествиие с рекомендациями National Comprehensive Cancer Network® для пациентов с рецидивирующими/рефрактерными формами ОЛЛ и по заключению консилиума, было решено повторно назначить препарат Инотузумаб. На фоне лечения лейкоциты были снижены до развития миелотоксического агранулоцитоза, оссалгии были купированы. На фоне проведения первого курса препарата Инотузумаб в биохимическом анализе крови стали нарастать показатели азотистых шалков (креатинин – 505 мкмоль/л, мочевая кислота – 698 ммоль/л); повысился уровень лактатдегидрогеназы (2800 Ед/л); отмечалась тенденция к снижению лейкоцитов (0.6*10^9/л). Скорость клубочковой фильтрации была снижена с 122 до 9 мл/мин/м^2. Мочеиспускание проводилось через уретральный катетер, диурез-анурия (таблица 1).

Результаты ультразвукового исследования в период повреждения почек отразили увеличение размеров

обеих почек, при этом паренхима левой почки была увеличена по сравнению с исходными данными. Оценка кровотока почечных сосудов показала снижение перфузии в обеих почках. Дальнейшее восстановление функции почек у данной больной проводилось с помощью продленных методов гемодиафильтрации.

Временная шкала: Временная шкала описываемого клинического случая представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Временная шкала клинического случая № 1

Период	Событие
Декабрь 2020 г.	Верификация диагноза, госпитализация в стационар
Декабрь 2020 г. - июль 2021 г.	Подготовка к проведению ТГСК: проведение курсов полихимиотерапии, терапия Инотузумабом
Август 2021 г.	Проведение гаплоидентичной ТГСК
Сентябрь 2021 г.	На +20 день после ТГСК первый эпизод снижения функции почек
Сентябрь 2021 г.	Осложнение после ТГСК : РТПХ печени и активация ЦМВ инфекции
Ноябрь 2021 г.	Рецидив заболевания, проведен курс лечения Инотузумабом
Ноябрь 2021 г.	На +76 день после ТГСК повторный эпизод снижения функции почек
Ноябрь-Декабрь 2021 г.	Проведение сеансов гемодиафильтрации, восстановление функции почек

Случай №2

Информация о пациенте: В Национальный научный онкологический центр поступил мужчина 30 лет с установленным диагнозом по месту жительства: ОЛЛ – Ph+ позитивный, B2 вариант по классификации EGIL, группа высокого риска. Учитывая молодой возраст пациента, высокий риск основного заболевания, наличие частично совместимого родственного донора, пациент был госпитализирован с целью проведения ТГСК.

Клинические данные: При поступлении общее состояние пациента было средней степени тяжести, обусловленное основным заболеванием и проводимой химиотерапией. Со стороны органов и систем патологических изменений не было выявлено. Мочеиспускание было адекватным, 1,5-2 литра в сутки, свободное. У больного отмечались периферические отеки на ногах.

Диагностика:

Данные гемограммы: гиперлейкоцитоз, анемия средней степени гемоглобин, бластемия.

Миелограмма: костный мозг малоклеточный. Бласты 88%. Тотальное замещение клеток костного мозга бластными клетками. Подсчет на 100 клеток. Нормобластический тип кроветворения. Мегакариоцитарный росток угнетен.

ИФТ костного мозга: патологическая популяция клеток, 80% от общего числа ядросодержащих событий. Трансформированные клетки слабо позитивны по CD45, имеют низкую степень гранулярности. Коэкспрессия миелоидного антигена CD13.

FISH исследование костного мозга: в 100% просмотренных ядер выявлена перестройка гена BCR/ABL.

УЗИ почек, УЗДГ сосудов почек: незначительные диффузные изменения в паренхиме обеих почек, гемодинамических нарушений в сосудах почек не было выявлено.

Лечение: Больному была проведен режим кондиционирования : бусульфан 10 мг/кг+ флударабин 30 мг/м^2. Гапло-ТГСК было введено в объеме 408,0 мл, в количестве CD34 - 8,9 млн/кг, соответственно весу реципиента. Проведена профилактика реакции «трансплантат против хозяина»: такролимус 0,03 мг/кг в сутки с последующим переводом на пероральный прием по 4 мг в сутки с коррекцией дозы в зависимости от концентрации в крови, +3,+5 день профилактика по методу L. Luznik + циклофосфан 50 мг/кг №2.

Результаты: Нейтрофильное приживление было констатировано на +21 день после ТГСК. Из осложнений у данного больного отмечалась фебрильная нейтропения, в связи с чем была проведена стартовая антибактериальная терапия (пиперациллин/тазобактам – 4,5гр*4 раза в сутки). Однако по результатам роста СРБ (в динамике 141→157→163 нг/мл), стойкого фебрилитета, глубокого агранулоцитоза в крови (лейкоциты – 0,0 тыс./мкл) терапия была усилена Меропенемом и Ванкомицином. В динамике температура была снижена до субфебрильных цифр, СРБ – без активного роста. В дальнейшем больной получал иммуностимулирующую терапию.

На +30 день после гапло-ТГСК у больного появились признаки тромбогеморрагической микроангиопатии (ТМА). Осложнение в виде ТМА было подтверждено на основании повышения уровня лактатдегидрогеназы, появления шизоцитов в общем анализе крови, нарастающей тромбоцитопении, снижения гаплоглобина, нарастания уровня азотистых шлаков с повышением креатинина до 443 мкмоль/л. Суточный диурез был снижен до 150-200 литров в сутки. Скорость клубочковой фильтрации также была снижена с 120 до 14 мл/мин. Показатели С-реактивного белка, мочевой кислоты, калия были повышены. Учитывая данное осложнение ИСТ, такролимус был отменен. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Лабораторные данные пациента с ОЛЛ, случай №2

Переменные	Случай	
	До ТГСК	После ТГСК
СКФ (мл/мин)	120	14
Креатинин (мкмоль/л)	70	443
Мочевая кислота (ммоль/л)	230	502
СРБ (мг/л)	7,2	7,8
Калий (ммоль/л)	3,9	4,1
ЛДГ (Ед/л)	144	2800

Результаты ультразвукового исследования почек в период повреждения почек отразили повышение резистентности кровотока в почечных сосудах. Ультразвуковая оценка размеров почек и толщины паренхимы показала увеличение обеих почек. В дальнейшем больному были проведены сеансы гемодиафильтрации с

положительным эффектом с постепенной отменой иммуносупрессивной терапии. Доза Циклоспорина была редуцирована до 100мг в сутки. При контрольном обследовании через месяц показатели креатинина были снижены до 102 мкмоль/л, после чего больному была возобновлена терапия циклоспорином.

Временная шкала: Временная шкала описываемого клинического случая представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Временная шкала клинического случая № 2

Период	Событие
Ноябрь 2018 г.	Верификация диагноза, госпитализация в стационар
Ноябрь 2018 г. - март 2019 г.	Подготовка к проведению ТГСК: проведение курсов полихимиотерапии
Март 2019 г.	Проведение гаплоидентичной ТГСК
Апрель 2021 г.	Осложнение после ТГСК: тромботическая микроангиопатия
Апрель 2021 г.	На +30 день после ТГСК: снижение функции почек
Апрель 2021 г.	Коррекция дозы иммуносупресивных препаратов
Апрель-Май 2021 г.	Проведение сеансов гемодиафильтрации, восстановление функции почек
Ноябрь-Декабрь 2021 г.	Проведение сеансов гемодиафильтрации, восстановление функции почек

Обсуждение: Данные клинические случаи свидетельствуют, что у пациентов с ОЛЛ в первые месяцы после ТГСК развились почечные нарушения, которые были расценены как острая почечная недостаточность. Расчёт скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI показал у исследуемых больных резкое снижение показателей по сравнению с исходными данными. Также по данным нашего исследования в обоих случаях пациенты перенесли гаплоидентичную ТГСК, что, вероятнее всего, несет в себе риск повреждения почек.

Нами продемонстрированы результаты ультразвукового исследования почек, где были отражены изменения размеров почек при ОПП. Данные результаты были схожи с исследованием, проведенным автором P.Q. Liu [12]. Результаты систематического обзора, проведенные S. Ninet с соавт., показали, что повышенный индекс резистентности может быть предиктором персистирующей ОПП у пациентов в критическом состоянии [13].

В представленных случаях ОПП развивалась в первые несколько месяцев после ТГСК, что подтверждает статистические данные зарубежных исследований, где описываются повреждения почек в первые 100 дней после ТГСК [14, 15].

Основными причинами развития ОПП у данных больных послужили осложнения после ТГСК. Так, у обоих больных были выявлены осложнения после ТГСК в виде острого лизиса опухоли, тромботической микроангиопатии. Мы полагаем, что развившиеся осложнения, возможно, создают основу для развития ОПП, что, в свою очередь, ведет к опосредованному ренальному повреждению и ухудшению течения основного заболевания. Вероятно, данные осложнения являются факторами развития острой почечной недостаточности.

Заключение: В представленной серии случаев описано острое повреждение почек у больных с ОЛЛ, перенесших ТГСК. В клинических случаях патогенез развития повреждения почек был различен. Мы полагаем, что посттрансплантационные осложнения и использование в лечении нефротоксичных препаратов являются факторами риска развития острой почечной недостаточности, что требует тщательного мониторинга функции почек после ТГСК.

Список использованных источников:

1. DeMauro Renaghan A., Jaimes E.A., Malyszko J., Perazella M.A., Sprangers B., Rosner M.H.. Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation // CJASN. – 2020. – Vol. 15 (2). – P. 289-297. https://doi.org/10.2215/CJN.08580719.

2. Renaghan A.D., Jaimes E.A., Malyszko J., Perazella M.A., Sprangers B., Rosner M.H. Acute Kidney Injury and CKD Associated with Hematopoietic Stem Cell Transplantation // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2020. – Vol. 15(2). – P. 289-297. https://doi.org/10.2215/CJN.08580719.

3. Kanduri S.R., Kovvuru K., Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Bathini T., Garla V., Vailta P., Vallabhajosyula S., Medaura J., Kashani K. Kidney Recovery From Acute Kidney Injury After Hematopoietic Stem Cell Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis // Cureus. – 2021. – Vol. 13(1). – P. 12418. https://doi.org/10.7759/cureus.12418.

4. Sedhom R., Sedhom D., Jaimes E. Mini-review of kidney disease following hematopoietic stem cell transplant. // Clin. Nephrol. – 2018. – Vol. 89(6). – P. 389-402. https://doi.org/10.5414/CN109276.

5. Miyata M., Ichikawa K., Matsuki E., Watanabe M., Peltier D., Toubai T. Recent Advances of Acute Kidney Injury in Hematopoietic Cell Transplantation // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 12. – P. 779881. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779881.

6. Mii A., Shimizu A., Yamaguchi H., Tsuruoka S. Renal Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Role of Graft-Versus-Host Disease in Renal Thrombotic Microangiopathy // J. Nippon Med. Sch. – 2020. – Vol. 87(1). - P.7-12. https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2020_87-102.

7. López-Fernández T., Vadillo I.S., de la Guía A.L., Barbier K.H. Cardiovascular Issues in Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) // Curr. Treat. Options Oncol. – 2021. – Vol. 22(6). – P. 51. https://doi.org/10.1007/s11864-021-00850-3.

8. Foord A.M., Cushing-Haugen K.L., Boeckh M.J., Carpenter P.A., Flowers MED, Lee S.J., Leisenring W.M., Mueller B.A., Hill J.A., Chow E.J. Late infectious complications in hematopoietic cell transplantation survivors: a population-based study // Blood Adv. – 2020. – Vol. 4(7). – P. 1232-1241. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001470.

9. da Silva J.B., de Melo Lima M.H., Secoli S.R. Influence of cyclosporine on the occurrence of nephrotoxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review // Rev. Bras. Hematol. Hemoter. – 2014. – Vol. 36 (5). – P. 363-368. https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2014.03.010.

10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/. 06.09.2022.

11. Острый лимфобластный лейкоз у взрослых: Клинический протокол диагностики и лечения Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 9 июля 2015 года, №6. http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2015/Терапия/Гематология/10%20Острый%20лимфобластный%20лейкоз.pdf. 06.09.2022.

12. Liu P.Q., Ding C.W., Zhang Y.C., Ma Q., Liu L.J. Diagnostic value of ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in septic acute kidney injury // J. Clin. Ultrasound. – 2022. – Vol. 50 (4). – P. 505-514. https://doi.org/10.1002/jcu.23118.

13. Ninet S., Schnell D., Dewitte A., Zeni F., Meziani F., Darmon M. Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis // J. Crit. Care. – 2015. – Vol. 30(3). – P. 629-635. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.02.008.

14. Ellis M.J., Parikh C.R., Inrig J.K., Kambay M., Patel U.D. Chronic Kidney Disease After Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review // Am. J. Transpl. – 2008. – Vol. 8. – P. 2378-2390. Erratum: Vol. 9(4). – P. 865-865. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02408.x.

15. Ando M. An Overview of Kidney Disease Following Hematopoietic Cell Transplantation // Intern. Med. – 2018. – Vol. 57(11). – P. 1503-1508. https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9838-17.

ТҰЖЫРЫМ

ГЕМОПОЭЗДІК ДІҢ ЖАСУШАЛАРЫН ТРАНСПЛАНТТАУДАН КЕЙІН ЖІТІ ЛЕЙКОЗЫ БАР НАУҚАСТАРДА БҮЙРЕКТІҢ ЖІТІ ЗАҚЫМДАНУЫ: ЖАҒДАЙЛАР СЕРИЯСЫ

А.О. Мурзахметова[1], В.М. Кемайкин[2], А.М. Айнабай[1,2], Ә.М. Мейрамова[1], Б.Ә. Айнабекова[1]

[1]«Астана медицина университеті» КЕАҚ, Нұр-сұлтан, Қазақстан Республикасы;
[2]Ұлттық ғылыми онкологиялық орталық, Нұр-сұлтан, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: *жедел лейкемиямен ауыратын науқастарда гемопоэздік бағаналы жасушаларды трансплантациялаумен (ГДЖТ) ауыратын науқастарда бүйректің жедел зақымдануы ауыр асқыну болып табылады. Статистикаға сәйкес, жедел бүйрек функциясының бұзылу жиілігі ГДЖТ-дан кейінгі алғашқы 100 күнде кездеседі.*

Зерттеудің мақсаты *– гемопоэздік дің жасушаларын трансплантациялаудан кейін жедел лейкозбен ауыратын науқастарда бүйрек функцияларын бағалау.*

Әдістері: *мақалада жедел лимфобластикалық лейкемиямен ауыратын, ГДЖТ-дан кейін жедел бүйрек жеткіліксіздігі дамыған науқастардың клиникалық жағдайлары келтірілген. Біз ГДЖТ-ден кейін жедел лимфобластикалық лейкемиямен ауыратын науқастардың бүйректің функционалды жағдайының динамикасы сипатталған.*

Нәтижелері: *зерттелген науқастарда бүйректің жедел зақымдануының негізгі себебі ГДЖТ-дан кейінгі асқынулар кешені болды. Біз жедел ісік лизисі және тромботикалық микроангиопатия түрінде бүйректің зақымдануының ренальды түрін анықтадық.*

Қорытынды: *жедел лимфобластикалық лейкемиямен ауыратын науқастарда ГДЖТ кезінде бүйректің жедел зақымдану қаупі бар, бұл әсіресе трансплантациядан кейінгі ерте кезеңде бүйрек функцияларын мұқият бақылауды қажет етеді.*

Түйінді сөздер: *гемопоэздік дің жасушаларын трансплантациялау, бүйректің жедел зақымдануы, жедел лимфобластикалық лейкемия, гломерулярлық сүзу жылдамдығы, бүйрек қызметі.*

ABSTRACT

ACUTE RENAL DISORDER IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: A SERIES OF CLINICAL CASES

A.O. Murzakhmetova[1], V.M. Kemaikin[2], A.M. Ainabay[1,2], A.M. Meiramova[1], B.A. Ainabekova[1]

[1]Astana Medical University NJSC, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;
[2]National Research Oncology Center, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan

Relevance: *Acute renal kidney disorder is a serious complication in patients with acute leukemia who underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). According to statistics, acute renal dysfunction often occurs in the first 100 days after HSCT.*

This study aimed to *evaluate kidney function in patients with acute leukemia after hematopoietic stem cell transplantation.*

Methods: *The article presents clinical cases of patients with acute lymphoblastic leukemia who developed acute renal failure after HSCT. The dynamics of the functional state of kidneys in patients with acute lymphoblastic leukemia after HSCT are described.*

Results: *The acute kidney disorder in the studied patients was mainly caused by HSCT complications. We have identified renal kidney damage in the form of acute tumor lysis and thrombotic microangiopathy.*

Conclusion: *Patients with acute lymphoblastic leukemia risk developing acute kidney disorder during HSCT, which requires careful monitoring of kidney function, especially in the early post-transplant period.*

Keywords: *hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), acute renal injury, acute lymphoblastic leukemia, glomerular filtration rate, kidney function.*

Прозрачность исследования: *Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.*
Конфликт интересов: *Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*
Финансирование: *Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.*
Вклад авторов: *вклад в концепцию – Айнабекова Б.А., Айнабай А.М., Кемайкин В.М., Мурзахметова А.О.; научный дизайн – Мурзахметова А.О., Мейрамова А.М.; исполнение заявленного научного исследования – Мурзахметова А.О, Мейрамова А.М.; интерпретация заявленного научного исследования – Мурзахметова А.О., Айнабекова Б.А.; создание научной статьи – Мурзахметова А.О.*

Сведения об авторах:
Мурзахметова Айгерим Оразбаевна (корреспондирующий автор) – PhD докторант третьего года обучения кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, врач нефролог, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», ул. Бейбитшилик 49 а, Астана 010000, Республика Казахстан, тел. +7(7172)539447, e-mail: sapen4ic@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1487-5487;
Кемайкин Вадим Матвеевич – к.м.н., Главный внештатный гематолог РК, руководитель департамента онкогематологии и трансплантации костного мозга Национального научного онкологического центра РК, Нур-Султан, Республика Казахстан, тел. +7(7172)539447, e-mail: kemaykin90@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8470-4344;
Айнабай Аягуль Маратовна – к.м.н., врач-гематолог, кафедра внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет, Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан, тел. +7(7172)539447, e-mail: aainabai@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1257-2263;
Мейрамова Асель Мерекеевна – PhD докторант, ассистент кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан, тел. +7(7172)539447, e-mail: biasel@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4030-0783;
Айнабекова Баян Алькеновна – д.м.н., профессор, заведующая кафедры внутренних болезней с курсом гастроэнтерологии, эндокринологии и пульмонологии НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан, тел. +7(7172)539447, e-mail: ajjnabekva@rambler.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5427-3931.

УДК: 618.19-006.6:036.22
DOI: 10.52532/2521-6414-2022-3-65-37-41

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Р.К. КУМИСБЕКОВА[1], Н.А. ШАНАЗАРОВ[2], Б.Р. БИМБЕТОВ[2], М.Е. ТУЛЕУТАЕВ[1], Д.С. НИГМЕТУЛЛА[1], Е.И. ЖАППАРОВ[1]

[1]ГКП на ПХВ «Многопрофильный медицинский центр» акимата г. Нур-Султан, Республика Казахстан;
[2]РГП на ПХВ Больница медицинского центра Управления делами Президента РК, Нур-Султан, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: *Рак молочной железы (РМЖ) является основной причиной смерти от рака среди женщин во всем мире. Постоянно улучшающиеся стратегии лечения и диагностики позволили увеличить выживаемость при РМЖ. Секвенирование генома нового поколения (СНП) определяет генетические изменения, играющие роль в возникновении, развитии и метастазировании опухоли. Применение СНП расширило возможности диагностики, лечения и ранней профилактики РМЖ у женщин.*

Цель исследования *– выявление изученных и новых факторов риска, а также определение причин заболеваемости РМЖ у женщин.*

Методы: *Были изучены статьи, обнаруженные с использованием следующих баз: PubMed, Google Scholar и электронной библиотеке eLibrary. Глубина поиска составила от 5 до 10 лет. В результате были определены 100 литературных источников, из которых 26 публикаций явились основой для обзорной статьи.*

Результаты: *РМЖ – гетерогенное заболевание с генетическими и эпигенетическими компонентами.*

Заключение: *Генетические мутации не подвергаются изменениям, их диагностика предполагает внедрение и применение превентивных мер с целью снижения заболеваемости РМЖ. Факторы риска, обусловленные образом жизни, можно модифицировать и таким образом снизить риск появления РМЖ.*

Ключевые слова: *рак молочной железы, эпидемиология, факторы риска, профилактика, геномное секвенирование.*

Введение: РМЖ является одной из актуальных медицинских и социальных проблем. Факторы риска, инициирующие процесс злокачественной трансформации, можно разделить на две группы. Первая группа включает факторы, которые не поддаются изменениям, они представляют собой независимые параметры и не подвергаются изменениям в течение жизни. Вторая группа – это факторы риска, влияние которых на опухолевый процесс может быть модифицировано [1].

В 2020 г. во всём мире зарегистрировано более 2,2 миллиона случаев РМЖ и приблизительно 685 000 женщин умерли от этого заболевания [2]. РМЖ у женщин стал наиболее часто диагностируемым раком в мире (157 стран) согласно данным Globocan в 2020 г. (рисунок 1) [3].

В Республике Казахстан (РК) в 2020 году было зарегистрировано 4307 новых случая РМЖ. В структуре онкозаболеваемости у женщин РМЖ находился на первом месте с долей 25,8% (в 2019 г. – 27,2%). В структуре онкозаболеваемости у обоих полов РМЖ также лидировал с удельным весом 14,5% (в 2019 г. – 15,2%). В структуре онкосмертности РМЖ одиннадцать лет подряд занимает третье место с долей 7,8% в 2020 г. (в 2019 г. – 8,1%) [4].

Цель исследования – выявление изученных и новых факторов риска, а также определение причин заболеваемости РМЖ у женщин.

Материалы и методы: Авторы провели поиск в базе данных PubMed, Google Scholar и электронной библиотеке eLibrary. Для поиска информации использованы следующие ключевые слова: «рак молочной железы», «эпидемиология», «факторы риска», «профилактика», «геномное секвенирование». В результате было определено 100 литературных источников, из которых 26 соответствовали критериям и стали основой литературного обзора.

Критерии включения: обзоры, метаанализы, статьи по эпидемиологии рака молочной железы за последние 10 лет.

Из исследования были исключены публикации, которые были опубликованы более 10 лет назад, не соответствовали основной цели данного обзора или описывали исследования на животных.

Результаты:

Факторы риска РМЖ, которые не поддаются модификации (пол, возраст, генетические мутации, менархе)

В настоящее время факторы риска дифференцируют на немодифицируемые и модифицируемые. Женский пол относят к немодифицируемым факторам риска [5].

Риск развития РМЖ увеличивается с возрастом, чаще всего РМЖ диагностируется в возрасте от 55 до 64 лет [6]. Средний возраст постановки диагноза РМЖ в Китае (50-54 года) ниже, чем в США и Европейском Союзе (55-59 лет) [7].

Метод секвенирования генома нового поколения способствует определению спектра генных мутаций, оценке риска заболеваний и разработке персонализированного подхода в лечении [8]. Было установлено, что мутации в генах Breast cancer 1 (BRCA1) и Breast cancer 2 (BRCA2), Tumor Protein p53 (TP53), Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 (PTEN), Cadherin 1(CDH1) и Serine/threonine kinase 11 (STK11) связаны с высоким риском развития РМЖ. Гены умеренного риска, участвующие в неопластической трансформации – это Ataxia telangiectasia mutated (ATM), Checkpoint kinase 2 (CHEK2) и Partner and localizer of BRCA2 (PALB2) [9].

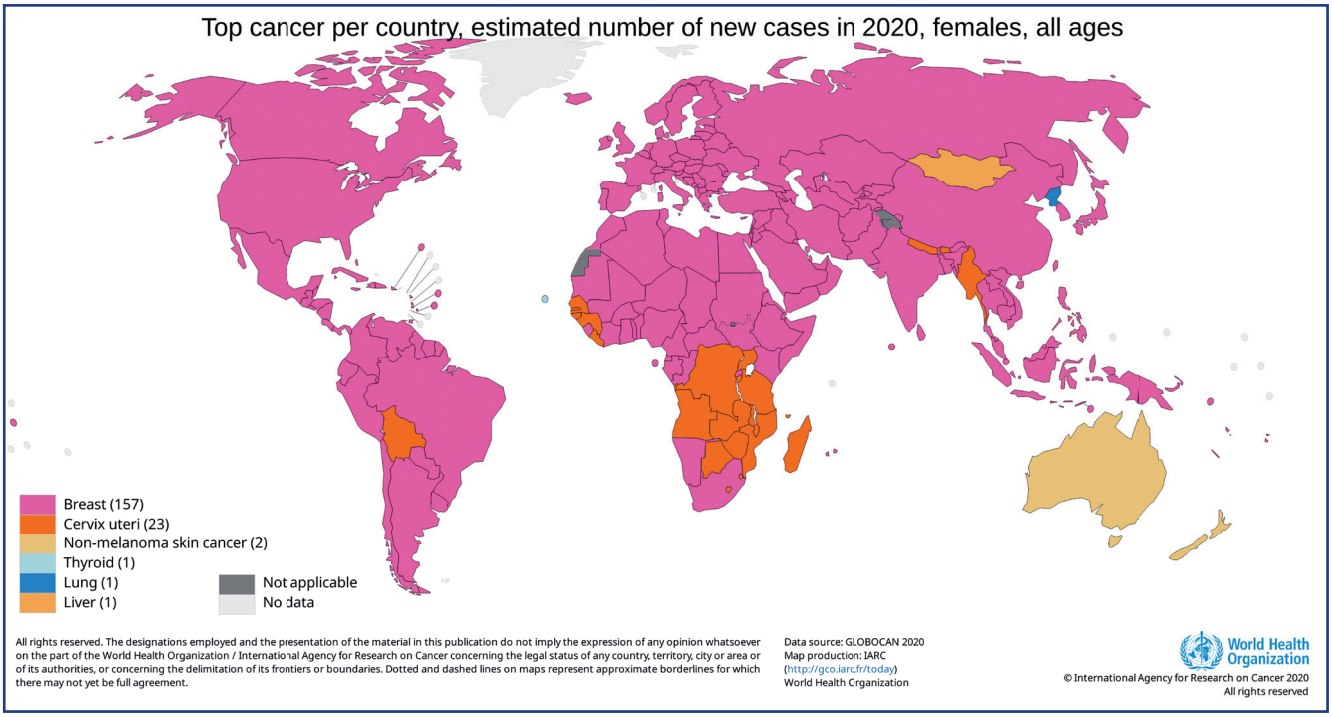


Рисунок 1 – Лидирующие злокачественные новообразования по странам, оценочные стандартизированные по возрасту, показатели заболеваемости (мир) в 2020 г., оба пола, все возрасты (кроме рака кожи) [3]

У женщин с ранним менархе имеется повышенный риск развития РМЖ. Предполагается, что это связано с более ранней овуляцией и, следовательно, более длительным воздействием эстрогенов. Популяционное исследование случай-контроль, которое дифференцировало репродуктивные факторы риска различных подтипов РМЖ у женщин в возрасте от 20 до 44 лет, показало, что возраст менархе не имеет статистически значимой связи с риском РМЖ ни в одном из подтипов рака [10].

Факторы риска, поддающиеся модификации (паритет, доброкачественные заболевания молочных желёз, избыточный вес, алкоголь, курение, установка имплантов, приём контрацептивов, питание)

Китайское Общество хирургов объединило мастопатию, фиброаденоз, фиброзно-кистозную мастопатию, масталгию, фиброзно-кистозные изменения и доброкачественные дисплазии молочной железы в термин «гиперплазия молочных желез» (ГМГ). Установлено, что фиброзно-кистозная мастопатия в 1-5% случаев несёт в себе риск злокачественного перерождения. Фиброзно-кистозная мастопатия с атипичной протоковой гиперплазией, подтверждённая морфологическим исследованием, связана с высоким риском развития РМЖ [11].

К факторам высокого риска РМЖ относят позднюю менопаузу и отсутствие родов. При более высоком паритете (от лат. pario — наличие родов в анамнезе или количество родов в прошлом) и лактации отмечается снижение риска РМЖ [12].

Ожирение и его взаимосвязь с РМЖ имеет сложный молекулярный механизм. Жировая ткань людей с ожирением создаёт среду для инвазии и метастазирования рака; биологические механизмы в жировой ткани усиливают воспаление, подавляют противоопухолевый иммунитет и способствуют ангиогенезу, росту и метастазированию опухоли [13].

Согласно обновлённой версии отчёта Всемирного фонда исследований рака и Американского института исследования рака (World Cancer Research Fund World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, WCRF/AICR) 2018 года, основанной на 16 проспективных исследований РМЖ в пременопаузе и 34 в постменопаузе, потребление алкоголя является «вероятной причиной» и «убедительной причиной» РМЖ в пременопаузе и постменопаузе [14].

Повышенная плотность груди на маммографии – один из высоких факторов риска РМЖ. В исследовании, проведённом в Германии, Японии, Швеции и США, потребление алкоголя было связано с повышенным риском высокой плотности груди [14].

В 2009 году Канадская группа экспертов по табачному дыму и риску РМЖ провели обширный обзор данных 22 когортных отчётов, опубликованных до 2012 г., и 27 отчётов «случай-контроль», опубликованных с 2000 по 2011 г. Было установлено, что постоянное курение повышает риск развития РМЖ примерно на 10% [15].

Женщины, принимающие оральные контрацептивы (ОК), также подвержены риску РМЖ. Популяционное исследование случай-контроль 2004-2010 гг., охватывающее 985 случаев и 882 контрольных участника среди женщин с РМЖ, продемонстрировало, что использование ОК в течение более 15 лет (по сравнению с никогда не использовавшими) на 50% повышает риск РМЖ среди женщин, при этом более краткосрочный приём ОК не связан с риском [16].

С целью определения заместительной гормональной терапии как фактора риска РМЖ с 1998 по 2018 год было проведено обсервационное исследование «случай-контроль» с участием двух групп. Контроль-

ная группа включала 98611 женщин в возрасте 50–79 лет с первичным диагнозом РМЖ, исследуемая группа состояла из 457498 участниц. Результаты показали повышение риска развития РМЖ для потребительниц как эстрогена, так и эстроген-прогестогена, на 17% и 60% в течение 1-4 лет приёма и на 33% и 108% после 5–14 лет приёма [17].

Результаты когортного исследования, проведенного в «Samsung Medical Center» (Сеул, Южная Корея) показали, что использование текстурированных грудных имплантов для реконструкции молочной железы ассоциировано с повышением риска рецидива РМЖ. В исследовании участвовали 650 пациенток (687 случаев РМЖ), средний возраст которых составил 43,5 лет. В 274 случаях (39,9%) женщинам устанавливали гладкие импланты, в 413 случаях (60,1%) – текстурированные импланты [18].

Разработаны несколько инструментов для оценки риска РМЖ: Инструмент оценки риска РМЖ Национального института рака, известный как модель Гейла (https://bcrisktool.cancer.gov/), калькулятор риска Консорциума по наблюдению за РМЖ (https://tools.bcsc-scc. org/BC5yearRisk/), Инструмент оценки риска РМЖ IBIS (http://www.ems-trials.org/riskevaluator/), анализ заболеваемости молочной железы и яичников и алгоритм оценки носительства https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/). Выбор модели и интерпретацию результатов следует обсуждать с врачом-генетиком [19].

Профилактические мероприятия для снижения заболеваемости РМЖ

Маммографический скрининг способствует выявлению РМЖ на ранних стадиях и выявлению доброкачественных опухолей молочных желёз. В частности, при терапии 1 стадии заболевания 95-100% больных преодолевают 5-летний срок общей выживаемости. Профилактическая двусторонняя мастэктомия снижает риск развития РМЖ примерно на 90% и повышает выживаемость, особенно у носителей мутаций BRCA1[20].

Метаанализ, проведенный G.U. Eleje и др., охватывал 10 когортных исследований, в которых 8087 участниц (из них 2936 (36%) перенесли хирургические вмешательства и 5151 (64%) составили группу контроля) были носительницами мутаций BRCA1 или BRCA2. Медиана наблюдения составила от 0,5 до 27,4 лет. Исследование показало, что двусторонняя сальпингоофорэктомия (ДСРСО) у женщин с мутациями BRCA1 или BRCA2, возможно, улучшает ОВ и сокращает число случаев смерти от серозного рака фаллопиевых труб (СРФТ) и РМЖ у женщин с мутациями в обоих генах. Также, ДСРСО может снизить риск смерти от СРФТ и РМЖ у женщин с мутациями BRCA1, но неясно, снижается ли риск у носителей мутации BRCA2 [21].

Согласно рекомендациям ВОЗ, физические нагрузки умеренной интенсивности продолжительностью до 2,5 часов в неделю снижают риск РМЖ у здоровых женщин на 12% (ОР=0,88; 95% ДИ 0,84-0,91) [22].

Экспертный отчёт, опубликованный Всемирным фондом исследований рака (WCRF), рекомендует ограничить употребление изделий фаст-фуда и сахаросодержащих продуктов. Для профилактики рака будет полезным употребление растительной пищи, цельных злаков, т.к. они оказывают антиоксидантное, противовоспалительное и противоопухолевое действия [23].

Насыщенные жиры, красное и переработанное мясо повышают уровень циркулирующих эндогенных эстрогенов, инсулиноподобного фактора роста и провоспалительных цитокинов, тем самым способствуя развитию РМЖ. Полиненасыщенные жирные кислоты, витамины С и Е, свежие фрукты и овощи снижают риск возникновения и рецидивов РМЖ [24].

РМЖ относится к заболеванию с генетическими и эпигенетическими компонентами. Нестабильность генома приводит к мутациям, вариациям числа копий и генетическим перестройкам. Эпигенетические механизмы при РМЖ включают метилирование ДНК, модификации гистонов и экспрессию микроРНК [25].

Существуют научные данные, что эпигенетические механизмы – это гибкие геномные параметры, на которые могут влиять диета, физическая активность, курение табака, употребление алкоголя, психологический стресс, работа в ночную смену, факторы окружающей среды, медикаментозная терапия [26]. Эпигенетические механизмы могут изменить активность генов в ответ на образ жизни и факторы окружающей среды [27].

Обсуждение: В стратегии борьбы с РМЖ немаловажную роль играет маммографический скрининг, который проводится для диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований молочных желёз в той стадии, когда они могут быть излечены.

У женщин с РМЖ, имеющих мутации в генах BRCA, есть необходимость обсуждения хирургической профилактики рака яичников. Проведение ДСРСО рассматривается в возрасте 35-40 лет при наличии мутации BRCA1 и возрасте 40-45 лет при наличии мутации в гене BRCA2. Целесообразность проведения двусторонней профилактической мастэктомии и ДСРСО должна устанавливать мультидисциплинарная команда с учётом возраста, семейного положения, способности к деторождению, так как ДСРСО несёт за собой последствия в виде раннего климакса, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а выполнение операции до 35 лет в 8 раз увеличивает риск инфаркта миокарда [28].

Научные данные о генетических мутациях, инициирующих развитие РМЖ, демонстрируют важность проведения генетического скрининга женщинам для принятия своевременных превентивных мер. Диагностика отдельных генетических мутаций относится к дорогостоящей услуге, однако проведение профилактических мероприятий позволяет снизить заболеваемость и смертность от РМЖ и, как следствие, затраты на лечение данной онкологической патологии.

Заключение: Проанализированные литературные данные доказывают влияние генных мутаций и внешних факторов на развитие РМЖ. Теория о том, что эпигенетические механизмы поддаются изменениям, повышает вероятность снижения риска заболеваемости при трансформации образа жизни. Генетические мутации не поддаются изменению, однако понимание факторов, поддающихся модификации, имеет значение. Сохранение здоровья подразумевает регулярную физическую активность, здоровое питание, отказ от алкоголя и табачных изделий, снижение веса и прохождение ежегодных профилактических осмотров, а также внедрение проектов по информированию женского населения по вопросам сохранения репродуктивного здоровья.

Список использованных источников:

1. American Cancer Society. Breast Cancer Risk and Prevention // https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/risk-and-prevention.html. 02.09.2022;

2. World Heaith Organization. Breast cancer //https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer 26.03.2021;

3. International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory. GLOBOCAN 2020: Top cancer per country, estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, both sexes, all ages (excl. NMSC) https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D. 28.09.2022;

4. Кайдарова Д.Р, Душимова З.Д, Шатковская О.В, Онгарбаев Б.Т, Сейсенбаева Г.Т, Ажмагамбетова А.Е, Жылкайдарова А.Ж, Лаврентьева И.К, Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2020 год. (статистические и аналитические материалы). – Алматы: КазНИИОиР, 2021 [Kajdarova D.R, Dushimova Z.D, SHatkovskaya O.V, Ongarbaev B.T, Sejsenbaeva G.T, Adzhametova A.E,ZHylkajdarova A.ZH,Lavrent'eva I.K,Sagi M.S. Pod redakciej Kaidarovoy D.R. Pokazateli onkologicheskoj sluzhby Respubliki Kazaxstan za 2020 god (statisticheskie i analiticheskie materialy). – Almaty: KazNIIOiR, 2021 (in Russ.)]. https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoj-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2020-god/;

5. Nindrea R.D., Aryandono T., Lazuardi L. Breast Cancer Risk From Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors among Women in Southeast Asia: A Meta-Analysis // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2017. – Vol. 18(12). – P. 3201-3206. https://doi.org/10.22034/apjcp.2017.18.12.3201;

6. Rojas K., Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors // Clin. Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 59 (4). – P. 651-672. https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000239;

7. Song Q.K., Li J., Huang R., Fan J.H., Zheng R.S., Zhang B.N., Zhang B., Tang Z.H., Xie X.M., Yang H.J., He J.J., Li H., Li J.Y., Qiao Y.L., Chen W.Q. Age of diagnosis of breast cancer in China: almost 10 years earlier than in the United States and the European // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2014. – Vol. 15(22). – P. 10021-10025. https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.22.1002110;

8. Linghua W., David A. W. Genomic sequencing for cancer diagnosis and therapy. // Annual Review of Medicine– 2014. – Vol. 65. – P. 33-48. https://doi.org/10.1146/annurev-med-120811-171056;

9. Bharucha P.P., Chiu K.E., François F.M., Scott J.L., Khorjekar G.R., Tirada N.P. Genetic Testing and Screening Recommendations for Patients with Hereditary Breast Cancer // Radiographics. – 2020. – Vol. 40(4). – P. 913-936. https://doi.org/10.1148/rg.2020190181;

10. Li C. I., Beaber E.F., Mei-Tzu C. T., Porter P. L., Daling J. R., Malone K. E. Reproductive factors and risk of estrogen receptor positive, triple-negative, and HER2-neu overexpressing breast cancer among women 20–44 years of age // Breast Cancer Res. Treat. – 2013. – Vol. 137. – P.579-587. https://doi.org/10.1007/s10549-012-2365-1;

11. Ma W., Jin Z., Wang X., Fu F.M., Guo W.H., Xu Y.Y., Chen B., Jin F., Wang C. Y. Chinese Society of Breast Surgery Clinical practice guideline for diagnosis and treatment of hyperplasia of the mammary glands: Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS) practice guideline 2021 // Chin. Med. J (Engl). – 2021. – Vol. 134(16). – P.1891-1893. https://doi.org/10.1097%2FCM9.0000000000001521;

12. Anderson K. N., Schwab R. B., Martinez M. E. Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature // Breast Cancer Res. Treat. – 2014. – Vol. 144. – P. 1-10. https://doi.org/10.1007/s10549-014-2 852-7;

13. Picon R.M., Morata T.C., Valle J.J., Friedman E.R., Slingerland J.M. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention // CA Cancer J. Clin. – 2017. – Vol. 67(5). – P.378-397. https://doi.org/10.3322/caac.21405;

14. Freudenheim J.L. Alcohol's Effects on Breast Cancer in Women // Alcohol Res. – 2020. – Vol. 40 (2). – P. 11. https://doi.org/10.35946/arcr.v40.2.11;

15. Passarelli M. N. , Newcomb P. A., Hampton J. M. , Dietz A. T , Titus L. J., Egan K. M. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: Mortality from breast cancer and smoking-related diseases // J. Clin. Oncol. – 2016 – Vol. 34. – P.1315-1322. https://doi.org./10.1200/JCO.2015.63.9328;

16. Beaber E. F., Malone K. E., Tang M. C., Barlow W. E., Porter P. L., Daling J. R., Li C. I. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2014. – Vol. 23 (5). – P.755-764. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0944;

17. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley C.J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases // BMJ. – 2020. – P. 371. https://doi.org/10.1136/bmj.m3873;

18. Lee K.T., Kim S., Jeon B. J., Kyong P., Mun G.H., Ryu J.M., Lee S. K., Yu J., Kim S. W., Lee J. E., Nam S.J. Bang Association of the Implant Surface Texture Used in Reconstruction With Breast Cancer Recurrence // JAMA Surg. – 2020. – Vol. 155 (12). – P.1132-1140. https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.4124;

19. Graham D., DiNome M.L., Ganz P.A. Breast Cancer Risk–Reducing Medications // JAMA. – 2020. – Vol. 324(3). – P. 291-292. https://doi.org/10.1001/jama.2020.11784;

20. Thorat M.A., Balasubramanian R. Breast cancer prevention in high-risk women // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2020. – Vol. 65. – P. 18-31. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.11.006;

21. Eleje G.U., Eke A.C., Ezebialu I.U., Ikechebelu J.I., Ugwu E.O., Okonkwo O.O. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol. 8 (8). – P.24. https://doi.org/10.1002/14651858.cd012464.pub2;

22. Xu Y., Rogers C.J. Physical Activity and Breast Cancer Prevention: Possible Role of Immune Mediators // Front. Nutr. – 2020. – Vol. 7. – P. 1-15. https://doi.org/10.3389/fnut.2020.557997;

23. Кумисбекова Р. К., Шаназаров Н. А., Бимбетов Б. Р., Гильмутдинова Л.Т., Тулеутаев М. Е., Гильмутдинов А. Р. Вопросы лечебного питания с применением продуктов кобыльего молока в онкореабилитации // Курортная медицина. – 2021. – № 2. – С. 51-58 [Kumisbekova R. K., Shanazarov N. A., Bimbetov B. R., Gil'mutdinovaL.T., TuleutaevM. E. Gil'mutdinovA. R. Voprosy lechebnogo pitaniya s primeneniem produktov kobyl'ego moloka v onkoreabilitacii // Kurortnaya medicina. – 2021. – № 2. – S. 51-58 https://doi.org/10.51871/2304-0343_2021_2_51];

24. Jia T., Liu Y., Fan Y., Wang L., Jiang E. Association of Healthy Diet and Physical Activity With Breast Cancer: Lifestyle Interventions and Oncology Education // Front. Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 1-12. https://doi.org/10.3389%2Ffpubh.2022.797794;

25. Rahman M.M., Brane A.C., Tollefsbol T.O., MicroRNAs and Epigenetics Strategies to Reverse Breast Cancer // Cells. – 2019. – Vol. 8 (10). – P. 1214 // https://doi.org/10.3390/cells8101214;

26. Alejandro J., Torres A., Baccarelli A., Bollati V. Epigenetics and lifestyle // Epigenomics. – 2011. – Vol. 3 (3). – P. 267-277. https://doi.org: 10.2217/epi.11.22;

27. Максименко Л. В. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни // Профилактическая медицина. – 2019. – № 22 (2). – С.115–120 [Maksimenko L.V. Epigenetika kak dokazatel'naya baza vliyaniya obraza zhizni na zdorov'e i bolezni // Profilakticheskaya Meditsina. – 2019. – №22 (2). – S. 115-120 (in Russ.)]. https://doi.org/10.17116/profmed201922021115;

28. Сибирская Е.В., Шароян Ж.В., Мелкова К.Н., Мэлэк И.К. Онконасторожденность в практике врача акушер-гинеколога: мутации генов BRCA // Проблемы репродукции. – 2020. – № 26 (4). – С. 59-67 [Sibirskaya E.V., Sharoyan Zh. V., Melkova K.N., Melek I.K. Onkonastorozhennost' v praktike vracha akusher-ginekologa: mutacii genov BRCA // Problemy reprodukcii. – 2020. –– №26 (4). – S. 59-67 (in Russ.)]. https://doi.org/10.17116/repro20202604159.

ТҰЖЫРЫМ

СҮТ БЕЗІ ОЫРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫНА ҚАЗІРГІ КӨЗҚАРАС: ӘДЕБИ ШОЛУ

Р.Қ. Күмісбекова[1], Н.Ә. Шаназаров[2], Б.Р. Бимбетов[2], М.Е. Тулеутаев[1], Д.С. Нигметулла[1],Е.И. Жаппаров[1]

[1]Нұр-Сұлтан қаласы әкімдігінің ШЖҚ «Көпсалалы медициналық орталығы» Қазақстан Республикасы;
[2]Қазақстан Республикасы Президенті Әкімшілігінің медициналық орталығының ауруханасы, Нұр-Сұлтан, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: *Сүт безі қатерлі ісігі бүкіл әлем бойынша әйелдер арасындағы қатерлі ісік өлімінің басты себебі болып табылады. Емдеу мен диагностиканың үнемі жетілдірілген стратегиялары сүт безі қатерлі ісігінің өмір сүру деңгейін арттырды. Келесі ұрпақ геномының реттілігі (NGS) ісіктің пайда болуы, дамуы және метастазында рөл атқаратын генетикалық өзгерістерді анықтайды. NGS қолдану әйелдерде осы ауруды диагностикалау, емдеу және алдын алу шараларын ертерек жүзеге асыру мүмкіндіктерін кеңейтті.*

Зерттеудің мақсаты: *зерттелген және жаңа қауіп факторларын анықтау, сондай-ақ әйелдерде сүт безі қатерлі ісігінің себебін анықтау*

Әдістері: *Мақалалар келесі дерекқорлар арқылы зерттелді: PubMed, Google Scholar және eLibrary. Іздеу тереңдігі 5 жылдан 10 жылға дейін болды. Нәтижесінде 100 әдеби дереккөз анықталды, оның ішінде 26 басылым шолу мақаласының ғылыми материалына негіз болды.*

Нәтижелері: *Сүт безінің қатерлі ісігі – генетикалық және эпигенетикалық компоненттері бар гетерогенді ауру.*

Қорытынды: *Генетикалық мутациялар өзгерістерге ұшырамайды, олардың диагностикасы сүт безі қатерлі ісігімен сырқатта-нушыларды азайту мақсатында профилактикалық шараларды енгізу мен қолдануды қамтиды. Сүт безі қатерлі ісігінің қаупін азайту үшін өмір сүру салтын қауіп факторларын өзгертуге болады.*

Түйінді сөздер: *сүт безі обыры, эпидемиологиясы, қауіп факторлары, алдын алу.*

ABSTRACT

MODERN VIEW ON THE EPIDEMIOLOGY OF BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

R.K. Kumisbekova[1], N.A. Shanazarov[2], B.R. Bimbetov[2], M.E. Tuleutaev[1], D.S. Nigmetulla[1], E.I. Zhapparov[1]

[1]Multidisciplinary Medical Center, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan;
[2]Medical Centre Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, the Republic of Kazakhstan

Relevance: *Breast cancer (BC) is the leading cause of female cancer mortality worldwide. The constant development of treatment strategies and diagnostic tools has increased the survival rate for BC. Next-generation genome sequencing (NGS) identifies the genetic changes responsible for tumor emergence, development, and metastasis. NGS has expanded the capacities of BC diagnostics, treatment, and early prevention in women.*

The study aimed to *identify breast cancer risk factors in women.*

Methods: *Publications were obtained from the following databases: PubMed, Google Scholar, and eLibrary. The depth of the search was 5 to 10 years. As a result, 100 literary sources were identified, of which 26 publications formed the scientific material for this review.*

Results: *Breast cancer is a heterogeneous disease driven by genetic abnormalities and epigenetic alterations.*

Conclusion: *Gene mutations do not change. Genetic testing shall be introduced and used as a preventive measure to reduce BC incidence. Lifestyle-related BC risk factors can be modified to reduce BC risk.*

Keywords: *breast cancer, epidemiology, risk factors, 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 исследования.*
Вклад авторов: *вклад концепцию – Шаназаров Н.А., Бимбетов Б.Р., Нигметулла Д.С.; научный дизайн – Тулеутаев М.Е., Шаназаров Н.А., Бимбетов Б.Р.; исполнение заявленного научного исследования – Кумисбекова Р.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Шаназаров Н.А., Жаппаров Е.И.; создание научной статьи – Кумисбекова Р.К.*

Сведения об авторах:
Кумисбекова Раушан Кабылбековна (корреспондирующий автор) – онколог 1 категории, доктор отделения химиотерапия №1 ГКП на ПХВ «Многопрофильного медицинского центра» акимата г. Нур-Султан, Z01E4G3 (010000), ул. Ш. Иманбаева 10, кв.39, Республика Казахстан, тел. +77018119888, e-mail: kumisbekova.raushan@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2538-4288;
Шаназаров Насрулла Абдуллаевич – д.м.н., профессор, онколог высшей категории. Главный онколог РГП Больницы медицинского центра Управления делами Президента РК на ПХВ, Нур-Султан, Республика Казахстан, тел. +77710509741, e-mail: nasrulla@inbox.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2976-259X;
Бимбетов Бакытжан Рыскулович – д.м.н., профессор, гастроэнтеролог высшей квалификационной категории. Главный гастроэнтеролог РГП Больницы медицинского центра Управления делами Президента РК на ПХВ, Нур-Султан, Республика Казахстан, тел. +77013836072, e-mail: bimbetov2010@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4460-0692;
Тулеутаев Мухтар Есенжанович – к.м.н., директор ГКП на ПХВ «Многопрофильного медицинского центра» акимата г. Нур-Султан, Республика Казахстан, тел. +77772128412, e-mail: m.tuleutaev@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2865-4789;
Нигметулла Дина Саясатовна – онколог, доктор отделения химиотерапия №1 ГКП на ПХВ «Многопрофильного медицинского центра» акимата г. Нур-Султан, Республика Казахстан, тел. +77009673102, e-mail: dina.nigmetulla@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8611-724X;
Жаппаров Ербол Исмаилович – маммолог высшей категории, заведующий диспансерным отделением ГКП на ПХВ «Многопрофильного медицинского центра» акимата г. Нур-Султан, Республика Казахстан, тел. +77079775577, e-mail: erbol_astana@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4629-7554.

ОӘЖ: 618.146-006.6+578.827.1:036.22 DOI: 10.52532/2521-6414-2022-3-65-42-46

ЖАТЫР МОЙНЫ ҚАТЕРЛІ ІСІГІН ТУДЫРАТЫН АДАМ ПАПИЛЛОМАВИРУСЫНЫҢ ӘЛЕМДЕ ТАРАЛУЫ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

А.Р. САТАНОВА[1], Д.Р. ҚАЙДАРОВА[1], Е.Қ. КУКУБАСОВ[1], Р.Ө. БОЛАТБЕКОВА[1], Д.Б. ҚАЛДЫБЕКОВ[1], О.О. БЕРТЛЕУОВ[1]

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

ТҰЖЫРЫМ

Өзектілігі: *Адам папилломавирусы жыныстық қарым-қатынаста белсенді ерлер мен әйелдер арасында жыныстық жолмен берілетін ең көп таралған вирустың бірі. Жатыр мойны қатерлі ісігінің дамуы мен АПВ инфекциясының арасындағы тікелей және дәлелденген байланысты ескере отырып, АПВ-ның деңгейі жоғары аудандарда алдын-алу шараларын жүргізу үшін әлемдегі АПВ эпидемиологиясы бойынша эпидемиологиялық зерттеулер жүргізу қажет.*

Зерттеу мақсаты *– жас көрсеткіштерін ескере отырып, соңғы 10 жыл ішінде әлемде АПВ-ның таралуы бойынша эпидемиологиялық жағдайды талдау.*

Әдістері: *PUBMED, MEDLINE деректер базасы бойынша соңғы 10 жылдағы материалдар бойынша түйінді сөздермен әдеби шолу жүргізілді: адам папиллома вирусы, таралуы, жатыр мойны қатерлі ісігі. Әдеби шолуда рандомизацияланған зерттеулердің нәтижелері, жүйелі шолулар және мета-талдаулар бар.*

Нәтижелері: *АПВ-мен инфицирленген ең жоғары елдердің көрсеткіші Африка (24%), Шығыс Еуропа (21,4%) және Латын Америкасы (16,1%) елдерінде болды. Бүкіл әлемде АПВ-ның ең көп таралған түрлері: АПВ-16 (3,2%), АПВ-18 (1,4%), АПВ-52 (0,9%), АПВ-31 (0,8%) және АПВ-58 (0,7%). ҚР-да АПВ-ның таралуы толық зерттелген жоқ, тек бірнеше өңірде эпидемиологиялық зерттеулер жүргізілді, олар ҚР-да АПВ-ның басым типтері 16 және 18 жоғары қауіпті АПВ типтері болып табылатынын көрсетеді.*

Қорытынды: *Әлемдегі АПВ эпидемиологиялық жағдайын талдау нәтижелері барысында кірісі төмен және орташа елдерде АПВ-ның кең таралуын анықтады. Жас әйелдерде АПВ инфекциясының кең таралу деңгейі АПВ вакцинациялау бағдарламаларын жетілдіру және енгізу қажеттілігін көрсетеді.*

Түйінді сөздер: *адам папиллома вирусы (АПВ), АПВ таралуы, жатыр мойны қатерлі ісігі (ЖМҚІ).*

Кіріспе: жатыр мойны қатерлі ісігі (ЖМҚІ) әйелдердегі қатерлі ісіктердің ең көп таралған түрлерінің бірі болып табылады және әйелдердің ұрпақты болу жүйесінің қатерлі ісіктері арасында 1-ші орында.

Жатыр мойны қатерлі ісігі дамуының себебі адам папилломавирусының (АПВ) ағзасындағы созылмалы тұрақтылық екені анықталды. АПВ әлемде жатыр мойны обырының барлық жаңа жағдайларының 4,5% тудырады [1]. АПВ алғаш рет 1933 жылы Шоуп және Херст сипаттаған [2], бірақ Харальдзур Хаусен бірінші болып жатыр мойны обыры тіндерінде АПВ геномының болуын көрсетті, бұл АПВ мен жатыр мойны обыры арасындағы байланысты орнатуға негіз болды [3-5]]. Осы ашылудан кейін АПВ мен жатыр мойны қатерлі ісігі арасындағы тікелей байланысты анықтаған көптеген зерттеулер жүргізілді. Соңғы онжылдықта АПВ-ның таралуын зерттеу АПВ ең көп таралған жыныстық жолмен берілетін вирус екенін және 45 жасқа қарай жыныстық белсенді ерлер мен әйелдердің 80%-дан астамы АПВ-ның кем дегенде бір түрін жұқтыратынын көрсетті [6 -7].

Зерттеудің мақсаты – жас көрсеткіштерін ескере отырып, соңғы 10 жылдағы әлемде АПВ таралуы бойынша эпидемиологиялық жағдайды талдау.

Материалдар мен әдістер: соңғы 10 жылда жарияланған материалдар бойынша PUBMED, MEDLINE дерекқорларына әдеби шолу жасалды. Деректерді іздеу кезінде «Адам папилломавирусы (АПВ)», «АПВ-ның таралуы», «Жатыр мойны қатерлі ісігі» кілт сөздері қолданылды. Бұл шолу негізінен рандомизацияланған зерттеулерге, жүйелі шолуларға және елдер бойынша АПВ эпидемиологиясы бойынша мета-талдауларға негізделген. Шолуға кілт сөздер мен жарияланған күні бойынша іріктеу критерийлеріне сәйкес келетін 30 әдеби дереккөз кіреді.

Нәтижелер: L. Bruni және т.б. жүргізген мета-талдау цитологиясы қалыпты 1 016 719 әйелді қамтыды. Осы мета-талдау деректері бойынша АПВ-ның жаһандық таралуы 11,7% (95 CI, 11,6-11,7%) құрады. Үздік нәтиже көрсеткен аймақтар: Африка (24%), Шығыс Еуропа (21,4%) және Латын Америкасы (16,1%). Дүние жүзінде ең көп таралған АПВ түрлері АПВ-16 (3,2%), АПВ-18 (1,4%), АПВ-52 (0,9%), АПВ-31 (0,8%) және АПВ-58 (0,7%) болды [8].

1995-2005 жылдарға арналған De Sanjosé және т.б. жатыр мойны цитологиясы қалыпты 157 879 әйелдің арасында АПВ инфекциясы 10,4% (95% CI 10,2–10,7) [9] болды.

Аймақтар бойынша АПВ таралуын талдау: Африка – 22,1% (20,9-23,4), Орталық Америка – 20,4% (19,3-21,4), Солтүстік Америка – 11,3% (10,6-12,1), Еуропа – 8,1% (7,8-8,4) және Азия – 8,0% (7,5-8,4) [8, 9]. Жас әйелдер арасында АПВ жоғары таралуына қарамастан, Америка мен Еуропа елдерінде таралудың екінші шыңы 45 және одан жоғары жастағы әйелдерде байқалды [10].

Мета-талдау нәтижелері бойынша әлемде шамамен 291 миллион әйел АПВ жұқтырған, ал олардың

32%-ы онкогенді жоғары қауіпті АПВ типтерінің (HR HR) 16 және 18 тасымалдаушылары болып табылады [8].

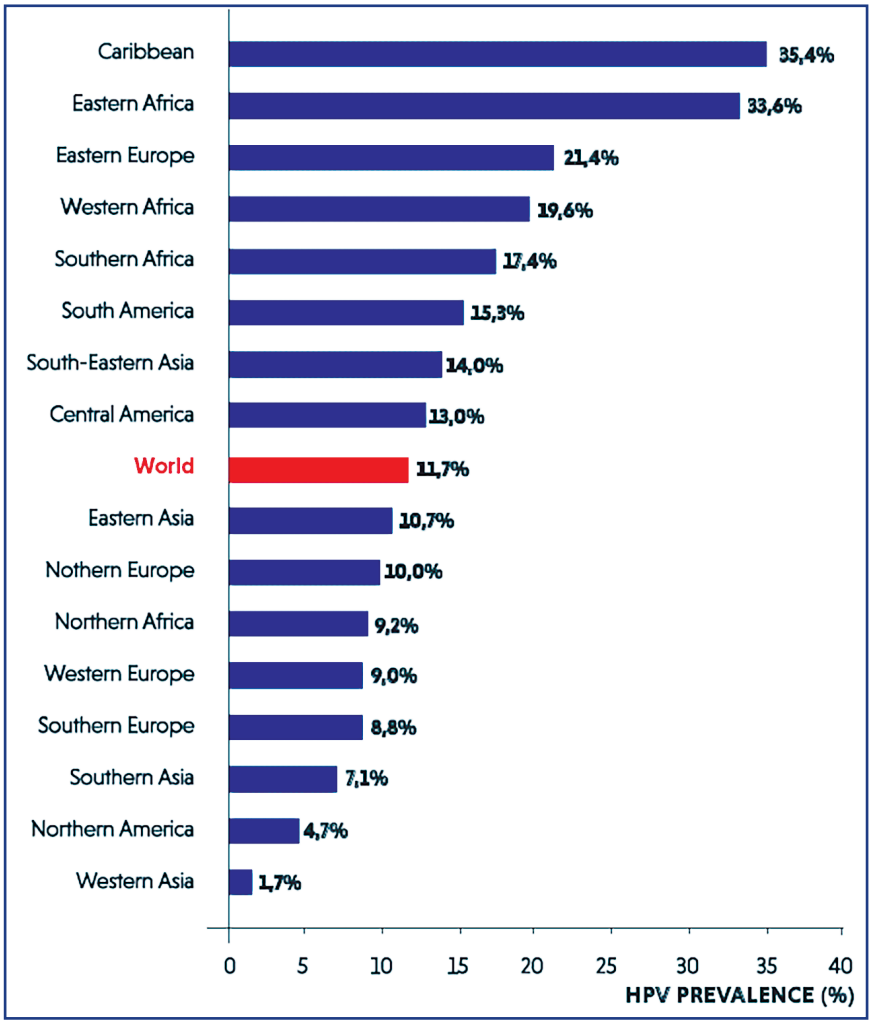
Екі мета-талдау деректері жас әйелдерде АПВ инфекциясының жоғары көрсеткіштерін және егде жастағы әйелдерде АПВ таралуының төмендеуін көрсетеді. Әлемде АПВ түрлерінің таралуын талдау АПВ-ның ВР 16 және 18 түрлерінің ең жиі кездесетінін көрсетті [8,11]. АПВ-ның 16 типінің ең жоғары таралуы Германияда байқалады – 77%, Жапонияда 33-39%-ға төмен. Екінші кең тараған түрі АПВ 18, дүние жүзінде таралған жалпы көрсеткіші 8% -ды құрайды[12-14].

АПВ-ның 52, 31, 58, 39, 56 және 51 түрлері де 16 және 18 типтерден кейінгі АПВ-ның ең көп таралған түрлерінің қатарына жатады. Осылайша, АПВ-ның 31 түрі Еуропа мен Латын Америкасында кең таралған [14-16].

Аймақтар бойынша АПВ түрлерінің таралуында айырмашылықтар бар. Сонымен, Еуропада АПВ-ның 33 ең көп таралған түрі, ал Азияда АПВ-ның 52 және 58 түрі басым.Оңтүстік Африкада АПВ түрлерінің келесідей таралуы атап өтілді: АПВ 16 – 11,7%, АПВ 58 – 10,3 % , АПВ 51 – 8,9%, АПВ 66 - 8,6% және АПВ 18 – 7,6% [17, 18].

L. Bruni және т.б. деректері бойынша қалыпты цитологиясы бар 215 568 АПВ жұқтырған әйелдерді қамтитын зерттеуде АПВ-ның 16, 18, 52, 31, 58, 39, 51 және 56 түрлері жиірек анықталды, АПВ-ның осы түрлері ең онкогенді [19] (1 - сурет).

Төмен қауіпті АПВ талдауында ең көп таралған түрі АПВ-ның 6 түрі болды, ол бүкіл әлем бойынша 0,85%-ды құрады, ал елдер бойынша: Солтүстік Америкада – 2,0%, Латын Америкасында – 0,9%, Азияда – 0,2% [20-22].

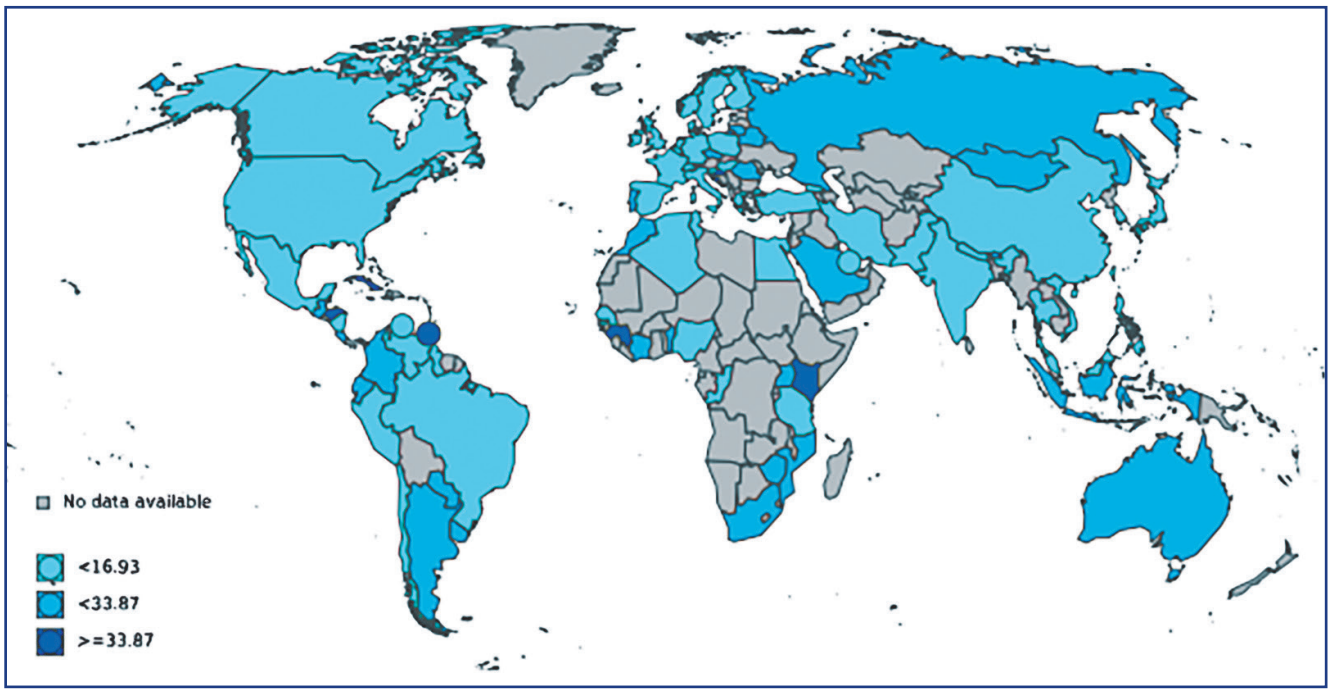


1 - сурет. Әлемде жатыр мойнының қалыпты цитологиясы бар әйелдер арасында АПВ-ның таралуы (2015 жылғы 30 маусымдағы деректер) [8]

L. Bruni және т.б. жүргізген мета-талдауға сәйкес, қалыпты цитологиясы бар әйелдер арасында АПВ инфекциясының таралуы шамамен 11-12% құрайды, ең жоғары таралу Сахарадан оңтүстік Африкада (24%), Шығыс Еуропада (21%).) және Латын Америкасы (16%) [8]. Батыс, Оңтүстік, Солтүстік және Орталық Еуропа елдерінде АПВ таралуы төмен (<30%), бірақ Шығыс Еуропада жоғары (21,4%) [23-25]. Африкада АПВ таралуы 9,2% құрайтын Солтүстік Африкадан басқа көптеген аймақтарда инфекция жоғары. Осы мәліметтерге сүйене отырып, дамушы елдерде АПВ инфекциясының деңгейі дамыған елдерге (22,6%) қарағанда жоғары (42,2%) деген қорытынды жасауға болады [26].

Қазақстан Республикасында АПВ таралуы туралы ақпарат әртүрлі аймақтардағы бірнеше зерттеулермен ұсынылған. Сонымен, Y. Bekmukhambetov және т.б. Қазақстан Республикасының 4 облыс орталығында: Ақтөбе, Маңғыстау, Атырау және Батыс Қазақстандағы АПВ-ға ПТР жүргізген зертханалардың деректеріне

ретроспективті талдау жүргізді. Талдау АПВ-оң жалпы санын көрсетті – 26,0% (N=1098-ден 286). АПВ-нің келесі түрлері басым болды: 16 – (10,7%), 39 – (5,83%), 51 – (5,27%). АПВ-нің таралуы 16-дан 29 жасқа дейінгі жас тобында жоғары болды (62,4%) және жас ұлғайған сайын төмендеу үрдісі байқалды [27].



2 - сурет. Географиялық аймақтар бойынша қалыпты цитология нәтижелері бар әйелдер арасында АПВ таралуы [16]

L. Niyazmetova және т.б. жүргізген тағы бір зерттеуде Нұр-Сұлтан қаласында 2015 жылдың желтоқсанынан 2016 жылдың сәуіріне дейін зерттелген 140 әйелдің 61-інде АПВ-оң болған. Ең көп таралған түрлері АПВ-ның ВР 16 (18,4%) және 18 (9,22%) түрлері болды [28].

Қазақстан Республикасындағы АПВ таралуының ең соңғы зерттеуін Р.О. Болатбекованың диссертациялық жұмысы аясында Қазақстанның 4 өңірінде 2408 әйел қатысқан. Осы жылдары зерттеу 39 босану клиникасында жүргізілді. Нұр-Сұлтан, Алматы және Ақтөбе, сондай-ақ Шығыс Қазақстан облысында. Талдау нәтижесінде 681 (28,3%) АПВ-оң әйел анықталды. Зерттелген үлгілерде АПВ VR басым болды - 2408 жағдайдың 521-і (21,6%, 95% CI: 20,0-23,3%). АПВ VP ең көп тараған аймақ Ақтөбеде инфекция деңгейі 28,6% (95% CI: 23,2-31,1%), ал ең төмен көрсеткішпен Шығыс Қазақстан облысы – 25,2% (95% CI: 21,7-28,7%) болды.) (p<0,05) [29].

Талқылау: Дүние жүзінде жыл сайын қатерлі ісіктің 630 000 жағдайы тіркеледі, барлық қатерлі ісіктердің 4,5%-ы АПВ-мен байланысты, бұл қоғамдық денсаулықтың негізгі проблемасы. Оның ішінде 570 000 жағдай (8,6%) АПВ-мен байланысты қатерлі ісік әйелдерде және 60 000 жағдай (0,8%) ерлерде кездеседі. АПВ-мен байланысты қатерлі ісіктердің басым көпшілігі (83,0%) ЖАТЫР мойынының қатерлі ісігі (528 000 жағдай), одан кейін бас және мойын (37 500 жағдай), анус (35 000 жағдай), пениса (13 000 жағдай), қынап (12 000 жағдай) ісіктері.) және вульва (8500 жағдай) [30].

АПВ 16 АПВ байланысты барлық қатерлі ісіктердің ең көп таралған түрі болып табылады. Дегенмен, аймақтарда, жыныста және жас топтарында АПВ-ассоциацияланған қатерлі ісіктердің үлесінде үлкен вариация бар.

Қорытынды: Үлкен көп орталықты зерттеулер мен мета-талдаулардың нәтижелері бойынша жасына байланысты АПВ таралу заңдылықтары анықталды, жас әйелдерде АПВ инфекциясының жоғары көрсеткіштері және егде жастағы әйелдерде АПВ таралуының төмендеуі көрсетілген. Төмен және орташа кірісі бар елдерде де АПВ таралуы жоғары екені анықталды, бұл АПВ вакцинациялау бағдарламаларының қажеттілігін көрсетеді.

Әдебиеттер тізімі:

1. Сатанова А.Р., Кайдарова Д.Р., Кукубасов Е.К., Болатбекова Р.О., Бертлеуов О.О., Калдыбеков Д.Б. Роль вакцинации против ВПЧ в элиминации рака шейки матки: Обзор литературы // Онкология и радиология Казахстана. – 2022. – №2(64). – С. 79-82 [Satanova A., Kaidarova D., Kukubassov Y., Bolatbekova R., Bertleuov O., Kaldybekov D. Rol vakcinacii protiv VPCH v eliminacii raka sheiki matki:Obzor literature // Onkologiya i radiologiya Kazahstana. – 2022. – №2. – S. 79-82 (in Russ.)]. https://doi.org/10.52532/2521-6414-2022-2-64-79-83

2. Cohen P.A., Jhingran A., Oaknin A., Denny L. Cervical cancer // Lancet. – 2019. – Vol.393(10167). - P. 169-182. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X.

3. Paul P., Fabio A. Literature review of HPV vaccine delivery strategies: considerations for school- and non-school based immunization program // Vaccine. – 2014. – Vol. 32. – P. 320-326. http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.070.

4. Wheeler C.M., Castellsagué X., Garland S.M., Szarewski A., Paavonen J., Naud P., Salmerón J., Chow S.-N., Apter D., Kitchener H., Teixeira J.C., Skinner S.R., Jaisamrarn U., Limson G., Romanowski B., Aoki F.Y., Schwarz T.F., Poppe W.A.J., Bosch F.X., Harper D.M., Huh W., Hardt K., Zahaf T., Descamps D., Struyf F., Dubin G., Lehtinen M. HPV PATRICIA Study Group Cross-protective effi cacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial // Lancet Oncol. – 2012. – Vol. 13. – P. 100-110 . http://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70287-X.

5. Ladner J., Besson M.H., Rodrigues M., Audureau E., Saba J. Performance of 21 HPV vaccination programs implemented in low and

middle-income countries 2009-2013 // BMC Public Health. – 2014. – Vol. 14. – P. 670. http://doi.org/10.1186/1471-2458-14-670.

6. Fesenfeld M., Hutubessy R., Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low- and middle-income countries: a systematic review // Vaccine. – 2013. – Vol. 31 (37). – P. 3786-3804. http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.060.

7. Chesson H.W., Dunne E.F., Hariri S., Markowitz L.E. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States // Sex. Transm. Dis. – 2014. – Vol. 41 (11). – P. 660-664. http://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000193.

8. Bruni L., Diaz M., Castellsagué X., Ferrer E., Bosch F.X., De Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 202 (12). – P. 1789-1799. http://doi.org/10.1086/657321.

9. de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., Geraets D.T., Klaustermeier J.E., Lloveras B., Tous S., Felix A., Bravo L.E., Shin H.R., Vallejos C.S., de Ruiz P.A., Lima M.A., Guimera N., Clavero O., Alejo M., Llombart-Bosch A., Cheng-Yang C., Tatti S.A., Kasamatsu E., Iljazovic E., Odida M., Prado R., Seoud M., Grce M., Usubutun A., Jain A., Suarez G.A.H., Lombardi L.E., Banjo A., Menéndez C., Domingo E.J., Velasco J., Nessa A., Chichareon S.C.B., Qiao Y.L., Lerma E., Garland S.M., Sasagawa T., Ferrera A., Hammouda D., Mariani L., Pelayo A., Steiner I., Oliva E., Meijer C.J., Al-Jassar W.F., Cruz E., Wright T.C., Puras A., Llave C.L., Tzardi M., Agorastos T., Garcia-Barriola V., Clavel C., Ordi J., Andújar M., Castellsagué X., Sánchez G.I., Nowakowski A.M., Bornstein J., Muñoz N., Bosch F.X., Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study // Lancet Oncol. – 2010. – Vol.11(11). – P. 1048-1056. http://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70230-8.

10. Schiffman M., Doorbar J., Wentzensen N., de Sanjosé S., Fakhry C., Monk B.J., Stanley M.A., Franceschi S. Carcinogenic human papillomavirus infection // Nat. Rev. Dis. Primer. – 2016. – Vol. 2. – Art. No. 16086. http://doi.org/10.1038/nrdp.2016.86.

11. 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. http://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71073-4.

12. Husain R.S., Ramakrishnan V. Global variation of human papillomavirus genotypes and selected genes involved in cervical malignancies // An. Glob. Health. – 2015. – Vol. 81. – P. 675-683. http://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.08.026.

13. Mbulawa Z.Z.A., van Schalkwyk C., Hu N.C., Meiring T.L., Barnabas S., Dabee S., Jaspan H., Kriek J.M., Jaumdally S.Z., Muller E., Bekker L.G., Lewis D.A., Dietrich J., Gray G., Passmore J.S., Williamson A.L. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(1). – Art. No. e0190166. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0190166.

14. Richter K., Becker P., Horton A., Dreyer G. Age-specific prevalence of cervical human papillomavirus infection and cytological abnormalities in women in Gauteng Province, South Africa // South Afr. Med. J. – 2013. – Vol. 103(5). – P. 313-317. http://doi.org/10.7196/samj.6514.

15. Gravitt P.E. Evidence and impact of human papillomavirus latency // Open Virol. J. – 2012. – Vol. 6. – P. 198-203. https://doi.org/10.2174/1874357901206010198.

16. Brotherton J.M., Jit M., Gravitt P.E., Brisson M., Kreimer A.R., Pai S. Eurogin Roadmap 2015: How has HPV knowledge changed our practice: Vaccines // IJC. – 2016. – Vol. 139 (3). – P. 510-517. http://doi.org/10.1002/ijc.30063.

17. Clifford G.M., Tully S., Franceschi S. Carcinogenicity of human papillomavirus (HPV) types in HIVpositive women: a metaanalysis from HPV infection to cervical cancer // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 64. – P. 122. http://doi.org/10.1093/cid/cix135.

18. US Food and Drug Administration (FDA). FDA Executive Summary: New Approaches in the Evaluation for High-Risk Human Papillomavirus Nucleic Acid Detection Devices. https://www.fda.gov/media/122799/download. 05.09.2022.

19. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Collado J.J., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021. https://hpvcentre.net/references.php.

20. WHO. Vaccine in National Immunization Programme Update January 2020. https://surl.li/cxtda

21. 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.

22. International Agency for Research on Cancer. Global cancer observatory. GLOBOCAN 2020: Estimated number of incident cases worldwide, females, all ages (excl. NMSC). https://clck.ru/puAuK. 06.06.2020.

23. Forman D., de Martel C., Lacey C.J., Soerjomataram I., Lortet-Tieulent J., Bruni L. Global burden of human papillomavirus and related diseases // Vaccine. – 2012. – Vol. 30. – P. 12-23. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055.

24. 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.

25. Malagón T., Drolet M., Boily M.-C., Franco E.L., Jit M., Brisson J., Brisson M. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infect. Dis. – 2012. – Vol. 12. – P. 781-789 . https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70187-1.

26. Markowitz L.E., Tsu V., Deeks S.L., Cubie H., Wang S.A., Vicari A.S., Brotherton J.M.L. Human papillomavirus vaccine introduction – the first five years // Vaccine. – 2012. – Vol. 30 (suppl 5). – P. 139-148 https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.039

27. Bekmukhambetov Y., Balmagambetova S., Jarkenov T., Nurtayeva S., Mukashev T. Distribution of High-Risk Human Papillomavirus Types in Western Kazakhstan – Retrospective Analysis of PCR Data // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2016. – №17(5). – P. 2667-2672. https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.5.2667.

28. Niyazmetova L., Aimagambetova G., Stambekova N., Abugalieva Z., Seksembayeva K., Ali S., Azizan A. Application of molecular genotyping to determine prevalence of HPV strains in Pap smears of Kazakhstan women // Int. J. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 54. – P. 85-88. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.410.

29. Болатбекова Р.О. Новые подходы к диагностике рака шейки матки в Республике: дисс. … док. философии (PhD) : 6D110110 - Медицина. — НАО Медицинский университет Семей. — Семей: 2018 . — 100 с. [Bolatbekova R.O. Novye podxody k diagnostike raka shejki matki v Respublike: diss. … dok. filosofii (PhD) : 6D110110 - Medicina. — NAO Medicinskij universitet Semej. — Semej: 2018 . — 100 s. (in Russ.)]. https://eruditor.io/file/3278755/

30. Serrano B., Brotons M., Bosch F.X., Bruni L. Epidemiology and burden of HPV-related disease // Best Prac. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2018. – Vol. 47. – P. 14-26. https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.006.

АННОТАЦИЯ

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ В МИРЕ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА, ВЫЗЫВАЮЩЕГО РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Р. Сатанова[1], Д.Р. Кайдарова1, Е.К. Кукубасов[1], Р.О. Болатбекова[1], Д.Б. Калдыбеков[1], О.О. Бертлеуов[1]

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

Актуальность: *Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее распространенным вирусом, передающимся половым путем у сексуально активных мужчин и женщин. Учитывая прямую и доказанную связь между развитием рака шейки матки и инфицированностью ВПЧ, необходимо проведение исследований по эпидемиологии ВПЧ в мире с целью осуществления профилактических мероприятий в областях с высокими показателями ВПЧ.*

Цель исследования *– проанализировать эпидемиологическую ситуацию по распространенности ВПЧ в мире за последние 10 лет с учетом возрастных показателей.*

Методы: *Проведен литературный обзор по базам данных PUBMED, MEDLINE по материалам за последние 10 лет по ключевым словам: «вирус папилломы человека (ВПЧ)», «распространенность ВПЧ», «рак шейки матки (РШМ)». В обзор включены результаты рандомизированных исследований, систематических обзоров и мета-анализов.*

Результаты: *Странами с самыми высокими показателями инфицирования ВПЧ являлись страны Африки (24%), Восточной Европы (21,4%) и Латинской Америки (16,1%). Наиболее распространенными типами ВПЧ во всем мире были: ВПЧ-16 (3,2%), ВПЧ-18 (1,4%), ВПЧ-52 (0,9%), ВПЧ-31 (0,8%) и ВПЧ-58 (0,7%).*

Распространенность ВПЧ в РК не до конца изучена, только в нескольких регионах были проведены эпидемиологические исследования, которые показали, что превалирующими типами ВПЧ в РК являются типы ВПЧ высокого риска 16 и 18.

Заключение: *Результаты анализа эпидемиологической ситуации по ВПЧ в мире выявили высокую распространенность ВПЧ в странах с низким и средним уровнем дохода. Высокие показатели инфицированности ВПЧ у молодых женщин свидетельствуют о необходимости совершенствования и внедрения программ вакцинации от ВПЧ.*

Ключевые слова: *вирус папилломы человека (ВПЧ), распространенность ВПЧ, рак шейки матки (РШМ).*

ABSTRACT

GLOBAL PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS CAUSING CERVICAL CANCER: A LITERATURE REVIEW

A.R. Satanova[1], D.R. Kaidarova[1], E.K. Kukubassov[1], R.O. Bolatbekova[1], D.B. Kaldybekov[1], O.O. Bertleuov[1]

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

Relevance: *Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted virus in sexually active men and women. The direct and proven relationship between HPV infection and cervical cancer development HPV global epidemiological studies to ensure prevention in areas with high HPV prevalence.*

The study aimed to *analyze the global age-related HPV prevalence over the past decade.*

Methods: *Sources for literature review were obtained from the PUBMED and MEDLINE databases for the past ten years by the keywords "human papillomavirus," "prevalence," and "cervical cancer." The review included randomized trials, systematic reviews, and meta-analyses.*

Results: *HPV rates were the highest in Africa (24%), Eastern Europe (21.4%), and Latin America (16.1%). The most common HPV types worldwide were HPV 16 (3.2%), 18 (1.4%), 52 (0.9%), 31 (0.8%), and 58 (0.7%).*

HPV prevalence in the Republic of Kazakhstan is underexplored since epidemiological studies were conducted only in some regions. HPV high-risk types16 and 18 prevail in the Republic of Kazakhstan.

Conclusion: *The analysis of the global HPV epidemiology revealed its high prevalence in low- and middle-income countries. HPV's higher prevalence in young women justifies the need to improve and implement HPV vaccination programs.*

Keywords: *human papillomavirus (HPV), HPV prevalence, cervical cancer.*

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 – Сатанова А.Р., 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 Алима Ринаткызы (корреспондирующий автор) – врач-хирург, АО «КазНИИОиР», пр-т Абая 91, Алматы 050000, Республика Казахстан, тел. +77013264533, e-mail: alima.satanova@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7863-9291;
Кайдарова Диляра Радиковна – д.м.н., профессор, академик НАН РК, председатель Правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017116593, 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. +77012261532, e-mail: e.kukubassov@gmail.com, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2034-7776;
Болатбекова Райхан Олмесхановна – PhD, зав. Отд. онкогинекологии, Алматинский онкологический центр, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77012221293, e-mail: r.bolatbekova@gmail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4576-5432;
Бертлеуов Орынбасар Оразгалиевич – 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 Даурен Болатович – врач-хирург, АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77021020588, e-mail: dauren_bolatuly@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5373-7167.

УДК: 616.34-006.6
DOI: 10.52532/2521-6414-2022-3-65-47-51

ЗНАЧЕНИЕ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К.К. СМАГУЛОВА[1], И.Т. ТУРКПЕНОВА[1], Д.У. ШАЯХМЕТОВА[2], А.И. ДЖУМАНОВ[1,3], С.А ЕСЕНКУЛОВА[2]

[1]АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;
[2]НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан;
[3]НАО «Казахский Национальный Университет имени аль-Фараби», Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: *Согласно данным Globocan 2020, заболеваемость колоректальным раком (КРР) в Казахстане ниже всех стран ОЭСР, за исключением Мексики. Однако заболеваемость КРР в Казахстане неуклонно растет – с 5-го места в структуре онкозаболеваемости в 2006 г. до 3-го места в 2021 г. Выявлено, что в более чем 80% опухолей, ассоциированных с синдромом Линча, определяется микросателлитная нестабильность (МСН). В частности, МСН выявляется в 12% случаев спорадического рака толстой кишки. При этом причиной возникновения МСН в опухоли является снижение активности генов системы репарации ДНК, которая может быть обусловлена как наследственной, так и соматической причиной.*

Цель исследования *– систематизировать актуальные литературные данные для рассмотрения вопроса необходимости и адекватности назначения профилактической химиотерапии, персонификации лечения пациентов и прогнозирования течения заболевания при КРР.*

Методы: *Был проведен обзор опубликованных результатов научных и клинических исследований за 2006-2021 годы из базы данных PubMed, MedLine, Cancer Observe по ключевым словам «рак толстой кишки», «микросателлитная нестабильность», «адъювантная химиотерапия», «ПЦР-исследование», «ИГХ-исследование».*

Результаты: *Установлена ценность и адекватность применения ИГХ-характеристики статуса МСН. Доказано прогностическое и предиктивное значение МСН при КРР. Определены оптимальные варианты лечения в зависимости от статуса МСН.*

Заключение: *Опухоли с определенным статусом МСН следует выделить в отдельную группу ЗНО. Определение статуса нестабильности предпочтительно проводить при подозрении на синдром Линча, у пациентов со II стадией КРР, а также при свойственных для МСН клинико-гистологических особенностях (проксимальная локализация первичной опухоли, муцинозный гистотип, низкодифференцированные опухоли, лимфоцитарная инфильтрация опухоли). Дальнейшее выявление молекулярных характеристик данных опухолей будет способствовать выделению подгрупп пациентов, которые могут по-разному отвечать на химиотерапию. Также, определение статуса МСН может являться одних из важных прогностических маркеров у пациентов, в чьих опухолях выявляется соматическая мутация в гене BRAF.*

Ключевые слова: *колоректальный рак (КРР), микросателлитная нестабильность (МСН).*

Введение: Согласно данным Globocan 2020, заболеваемость колоректальным раком (КРР) в Казахстане ниже всех стран ОЭСР, за исключением Мексики. Однако заболеваемость КРР в Казахстане неуклонно растет – с 5 места в структуре онкозаболеваемости в 2006 г. до 3 места в 2021 г. Выявлено, что в более чем 95% опухолей, обусловленных синдромом Линча, определяется микросателлитная нестабильность (МСН). Выявлено, что МСН присутствует в более чем 80% опухолей, ассоциированных с синдромом Линча. В частности, МСН выявляется в 12% случаев спорадического рака толстой кишки. При этом причиной возникновения МСН в опухоли является снижение активности генов системы репарации ДНК, которая может быть обусловлена как наследственной, так и соматической причиной.

На сегодняшний день идентификация МСН при КРР становится все более востребованной. Данное исследование создает предпосылки для более эффективного скрининга пациентов с синдромом Линча, а также позволяет решить вопрос о необходимости и адекватности назначения профилактической химиотерапии. Также, анализ МСН помогает детализировать прогноз заболевания у пациентов, в чьих опухолях выявляется соматическая мутация в гене BRAF. Пациенты с КРР делятся на три группы в зависимости от характера мутаций: высокая микросателлитная нестабильность (MSI-H), низкая микросателлитная нестабильность (MSI-L) и микросателлитная стабильность (MSS).

Цель исследования – систематизировать актуальные литературные данные для решения вопроса о необходимости и адекватности назначения профилактической химиотерапии, персонификации лечения пациентов и прогнозирования течения заболевания при КРР.

Материалы и методы: Был проведен обзор опубликованных результатов научных и клинических исследований за 2006-2021 годы из баз данных PubMed, MedLine, Cancer Observe по ключевым словам «рак толстой кишки», «микросателлитная нестабильность», «адъювантная химиотерапия», «ПЦР-исследование», «ИГХ-исследование».

Результаты: Микросателлиты представляют собой участки ДНК, состоящие из тандемно повторяющегося мономера. В качестве таких мономеров выступают от одного до шести нуклеотидов. В 1993 году 3 независимыми группами исследователей при изучении ДНК КРР было показано, что в существенной части опухолей обнаруживается феномен МСН, т.е. изменение числа

повторяющихся нуклеотидов в сравнении с их количеством в ДНК из нормальной ткани [1]. К белкам системы репарации ДНК относятся MSH2, MSH6, MLH1 и PMS2. Первые два белка в этой системе отвечают за поиск ошибочно спаренных оснований. Эти ошибки возникают во время синтеза ферментом полимеразой цепи ДНК. В том случае, когда комплекс белков MSH2-MSH6 обнаруживает ошибку, к нему присоединяется гетеродимер, включающий белки MLH1 и PMS2. В дальнейшем к комплексу, состоящему уже из 4 белков, «подходит» экзонуклеаза, которая и расщепляет участок ДНК, содержащий ошибку. Далее полимераза достраивает цепь ДНК правильно спаренными нуклеотидами [2].

На сегодняшний день MSI выявляют с помощью 2 различных подходов: иммуногистохимии (ИГХ) и методов, основанных на полимеразной цепной реакции (ПЦР). ИГХ исследует окрашивание MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 в образцах опухолей, чтобы определить потерю экспрессии белка, которая характеризует MMR-D как суррогат MSI. Молекулярное ДНК-тестирование с использованием подхода, основанного на ПЦР, оценивает конкретную панель микросателлитных маркеров, т.е. панель из 5 маркеров, которая представляет собой 2 мононуклеотидных (BAT25/26) и 3 динуклеотидных маркера (D2S123, D5S346 и D17S250) – для выявления нестабильности в эти избранные локусы. Опухоли классифицируются как MSI-H, если 30% или более локусов демонстрируют нестабильность, как MSS, если ни один из микросателлитных маркеров не показывает нестабильность, и как MSI-низкий (MSI-L), если менее 30% маркеров нестабильны. При обнаружении MSI (метод на основе ПЦР) или MMR-D (метод на основе ИГХ) рекомендуется дальнейшее обследование для выявления носителей зародышевых мутаций гена MMR.

Как тест на основе ПЦР, так и ИГХ чувствительны и специфичны для обнаружения MSI и имеют высокую степень согласованности (>92%). Любой тест может быть выполнен отдельно, или 2 теста могут быть использованы в качестве взаимодополняющего подхода для повышения уровня выявления в тех случаях, которые могут быть пропущены одним тестом (доля ложноотрицательных результатов составляет примерно от 5% до 10% для каждого) [3].

У пациентов с колоректальными опухолями с MSI продолжительность жизни выше, чем у пациентов с опухолями без MSI. Исследование 175 пациентов с синдромом Линча (у 120 из которых был синдром Линча типа MLH1) по сравнению с более чем 14 000 популяционными пациентами с КРР показало, что 5-летняя кумулятивная относительная выживаемость пациентов с синдромом Линча составила 65%, по сравнению с 44% пациентов со спорадическим КРР старше 65 лет. Объединенный анализ MSI, который включал 32 исследования и 7642 случая КРР показал, что общий коэффициент риска составляет 0,65 для пациентов с опухолями, у которых есть MSI. Пациенты с синдромом Линча имеют более низкую стадию заболевания при выявлении по сравнению с пациентами с другими типами КРР, и у пациентов с синдромом Линча реже возникают метастазы. Пациенты с опухолями с MSI имели более низкие показатели смертности при стратификации пациентов по стадиям опухоли, включая пациентов с раком IV стадии [3]. Примерно 3% всех случаев КРР обусловлены синдромом Линча. При этом первая опухоль у европейцев и североамериканцев развивается преимущественно в правых отделах толстой кишки (60-80% случаев) [4].

Частота встречаемости синдрома Линча у европейцев составляет примерно 1:1000. Таким образом, до 1 000 000 человек в Европе имеют патогенную мутацию в одном из генов репарации ДНК, что с вероятностью в 70-75% может привести к развитию у них рака толстой кишки [4, 5]. Кроме того, у таких пациентов могут возникать опухоли эндометрия, органов мочевыделительной системы, молочной железы, тонкой кишки, желудка и т.д. Целесообразность генетической диагностики синдрома Линча продиктована необходимостью индивидуального клинического мониторинга пациента, выполнения у него расширенного объема оперативного вмешательства в случае развития рака толстой кишки, а также возможностью эффективного применения таргетного препарата пембролизумаб.

Обсуждение: На сегодняшний день существует пять одобренных FDA препаратов-ингибиторов PD-1 для лечения различных видов рака. Первым препаратом-ингибитором PD-1, одобренным FDA, был пембролизумаб, гуманизированное моноклональное антитело IgG4, используемое для лечения меланомы. Фаза I исследования препарата была протестирована на пациентах с солидными опухолями и гемобластозами. Результаты показывают, что пембролизумаб хорошо переносился пациентами с множественными солидными опухолями. Среди пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с высокой экспрессией PDL1 наблюдалась значительно более высокая выживаемость с минимальными побочными эффектами по сравнению с пациентами, получавшими химиотерапию на основе платины. У больных с КРР пембролизумаб демонстрирует значительную пользу у пациентов с дефицитом репарации несоответствия или микросателлитной нестабильностью с высоким уровнем КРР (dMMR/MSI-H). Результаты показывают, что выживаемость без прогрессирования составляет до 78% по сравнению с 11% у пациентов с хорошей репарацией несоответствия и микросателлитной стабильностью (pMMR/MSS). Другим успешным ингибитором PD-1 является препарат ниволумаб, который демонстрирует стойкий ответ среди пациентов с метастатическим КРР (мКРР) dMMR. Приблизительно 69% этих пациентов имеют 12-месячную общую выживаемость. Интересно, что комбинация ниволумаба с ипилимумабом (препарат, нацеленный на CTLA4) демонстрирует более высокую частоту ответа до 94% у этих пациентов. Это говорит о том, что комбинация терапии иммунных контрольных точек может значительно повысить эффективность лечения пациентов с dMMR/MSI-H мКРР [6].

Иммунная система нашего организма обеспечивает естественную защиту от инфекций и болезней. Новый метод лечения рака, называемый иммунотерапией, основан на увеличении активности иммунной системы. В результате повышается ее способность находить и уничтожать опухолевые клетки. Для лечения рака ободочной кишки применяются иммунные препараты из группы ингибиторов контрольных точек.

Один из важных элементов иммунной системы-особый вид лимфоцитов, называемых Т-клетками. Основная функция Т-клеток заключается в уничтожении вредных для организма микрообъектов, таких как бактерии, вирусы и опухолевые клетки. Для этого на поверхности Т-клеток имеются особые белки. Когда белки Т-клетки встречаются с определенными белками на поверхности клеток опухоли, возникает так называемая иммунная контрольная точка. Вместо того чтобы атаковать опухолевую клетку, Т-клетка получает указание оставить ее в покое. Препараты из группы ингибиторов контрольных точек (ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб) препятствуют взаимодействию между белками опухолевой клетки и Т-клетки. В этом случае ничто не мешает Т-клеткам выполнять свою функцию и уничтожать опухолевые клетки [8].

Наиболее перспективным представляется применение у пациентов с синдромом Линча нового препарата пембролизумаб, эффективность которого доказана высокими показателями как безрецидивной, так и общей выживаемости у такого рода больных [6].

После первоначальных успехов в лечении меланомы иммунотерапия быстро зарекомендовала себя как основной метод лечения нескольких типов солидных раков. Два антитела, блокирующие запрограммированную клеточную гибель 1 (PD1) – пембролизумаб и ниволумаб – продемонстрировали эффективность у пациентов с мКРР, который характеризуется дефицитом репарации несоответствия и высокой микросателлитной нестабильностью (dMMR-MSI-H). В отличие от большинства других методов лечения метастатического рака, иммунотерапия позволяет достичь длительной стойкой ремиссии у части пациентов, что подчеркивает огромные перспективы иммунотерапии в лечении dMMR/MSI-H мКРР [7].

Таким образом, определение МСН при КРР крайне важно у пациентов до 45 лет или у больных с отягощенным семейным анамнезом для дальнейшей генетической диагностики синдрома Линча, так как данный синдром устанавливается только на основании наличия наследственной мутации в одном из генов системы репарации ДНК. Кроме того, определение статуса МСН показано пациентам со 2 стадией КРР для решения вопроса о назначении адъювантной химиотерапии, а также тем больным, у которых была выявлена соматическая мутация в гене BRAF с целью уточнения прогноза заболевания.

МСН является ключевым биомаркером КРР, который имеет важное диагностическое, прогностическое значение. Таким образом, тестирование на статус MSI имеет решающее значение при КРР и должно быть рекомендовано всем пациентам с впервые диагностированным КРР. Появление иммунотерапии MSI-H мКРР изменило терапевтический сценарий для пациентов с этими опухолями и является одним из самых значительных изменений в практике лечения мКРР, хотя ее доступность ограничена небольшой подгруппой пациентов. Из-за низкой распространенности мКРР MSI-H исследования в этой области были ограничены. Будущие усилия должны быть направлены на то, чтобы лучше охарактеризовать эти опухоли, чтобы направлять разработку новых стратегий лечения и анализировать механизмы устойчивости иммунотерапии, потенциально расширяя соответствующие результаты для улучшения лечения опухолей MSS [10].

Заключение: На сегодняшний день выявление МСН при опухолях желудочно-кишечного тракта становится более разумным и более актуальным вопросом в индивидуальном подходе к лечению пациентов и прогнозировании течения заболевания. Данная работа содействует ранней диагностике пациентов с синдромом Линча (путем определения статуса МСН), а также отвечает на вопрос о необходимости и адекватности назначения профилактической химиотерапии.

Список использованных источников:

1. Ionov Y., Peinado M.A ., Malkhosyan S., Shibata D., Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis // Nature. – 2006. – Vol. 363. – P. 558-561. https://doi.org/10.1038/363558a0;

2. Gruber S.B. New developments in Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) and mismatch repair gene testing // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130 (2). – P. 577-587. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.01.031;

3. Boland C.R., Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 130 (6). – P. 2073-2087. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.064;

4. Giardiello F.M., Allen J.I., Axilbund J.E., Boland C.R., Burke C.A., Burt R.W., Church J.M., Dominitz J.A., Johnson D.A., Kaltenbach T., Levin T.R., Lieberman D.A., Robertson D.J., Syngal S., Rex D.K. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-Society Task Force on colorectal cancer // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 109 (8). – P. 502-526. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.001;

5. Rahner N ., Steinke V., Schlegelberger B. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) // Eur. J. Hum. Genet. – 2013. – Vol. 21 (1). – P. 21. https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.164;

6. Le D.T., Uram J.N.., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R. M., De la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Huebner T., Hruban R. H., Wood L. D., Cuka N., Pardoll D. M., Papadopoulos Ni., Kinzle K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J. R., Vogelstein B., Diaz L. A. Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372 (26). – P. 2509-2520. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596;

7. Ganesh K., Stadler Z. K., Cercek A., Mendelsohn R. B., Shia J., Segal N. H., Diaz L. A. Jr. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – Vol. 6 (6). – P. 361-375. https://doi.org/10.1038/s41575-019-0126-x;

8. Johdi N.A., Sukor N.F. Colorectal Cancer Immunotherapy: Options and Strategies // Front. Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 1624. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01624;

9. Battaglin F., Naseem M., Lenz H.-J., Salem M. E. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: Overview of Its Clinical Significance and Novel Perspectives // Clin. Adv. Hematol. Oncol. – 2018. – Vol.16 (11). – P. 735-745. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc7493692/;

10. Li G.-M. Mechanisms and functions of DNA mismatch repair // Cell Res. – 2008. – Vol. 19 (1). – P. 85-98. https://doi.org/10.1038/cr.2007.115;

11. Цуканов А.С., Шелыгин Ю.А., Семенов Д.А., Пикунов Д.Ю., Поляков А.В. Синдром Линча. Современное состояние проблемы // Мед. генет. – 2017. – Т. 16, №2. С. 11-18 [Cukanov A.S., Shelygin Yu.A., Semenov D.A., Pikunov D.Yu., Polyakov A.V. Sindrom Lincha. Sovremennoe sostoyanie problemy // Med. genet. – 2017. – T. 16, №2. S. 11-18 (in Russ.)]. https://www.medgen-journal.ru/jour/article/view/217?locale=ru_RU;

12. Bonadona V., Bonaïti B., Olschwang S., Grandjouan S., Huiart L., Longy M., Guimbaud R., Buecher B., Bignon Y.-J., Caron O., Colas C., Noguès C., Lejeune-Dumoulin S., Olivier-Faivre L., Polycarpe-Osaer F., Nguyen T. D., Desseigne F., Saurin J.-C., Berthet P., Leroux D., Duffour J., Manouvrier S., Frébourg T., Sobol H., Lasset C., Bonaïti-Pellié C.; for the French Cancer Genetics Network. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndromec// JAMA. – 2011. – Vol. 305 (22). – P. 2304-2310. https://doi.org/10.1001/jama.2011.743;

13. Alarcon F., Lasset C., Carayol J., Bonadona V., Perdry H., Desseigne F., Wang Q., Bonaïti-Pellié C. Estimating cancer risk in HNPCC by the GRL method // Eur. J. Hum. Genet. – 2007. – Vol. 8. – P. 831-836. https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201843;

14. Barrow E., Robinson L., Alduaij W., Shenton A., Clancy T., Lalloo F., Hill J., Evans D.G. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations // Clin. Genet. – 2009. – Vol. 5 (2). – P. 141-149. https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01125.x;

15. Engel C., Loeffler M., Steinke V., Rahner N., Holinski-Feder E., Dietmaier W., Schackert H. K., Goergens H., Von Knebel Doeberitz M., Goecke T.O., Schmiegel W., Buettner R., Moeslein G., Letteboer T.G.W., Gómez García E., Hes F.J., Hoogerbrugge N., Menko F.H., Van Os T. A.M., Sijmons R.H., Wagner A., Kluijt Ir., Propping P., Vasen H.F. Risks of less common cancers in proven mutation carriers with lynch syndrome // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 50 (35). – P. 4409-4412. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.2278;

16. Latham A., Srinivasan P., Kemel Y., Shia J., Bandlamudi C., Mandelker D., Middha S., Hechtman J., Zehir A., Dubard-Gault M., Tran C., Stewart C., Sheehan M., Penson A., DeLair D., Yaeger R., Vijai J., Mukherjee S., Galle J., Dickson M.A., Janjigian Y., O'Reilly E.M., Segal N., Saltz L.B., Reidy-Lagunes D., Varghese A.M., Bajorin D., Carlo M.I., Cadoo K., Walsh M.F., Weiser M., Garcia Aguilar J., Klimstra D.S., Diaz Jr L.A., Baselga J., Zhang L.G., Ladanyi M., Hyman D.M., Solit D.B., Robson M.E., Taylor B.S., Offit K., Berger M.F.., Stadler Z.K. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer // J. Clin. Oncol. – 2019. – Vol. 37 (4). – P. 286-295. https://doi.org/10.1200/JCO.18.00283;

17. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laheru D., Donehower R., Zaheer A., Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A. Jr. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. – 2017. – Vol. 357(6349). – P. 409-413. https://doi.org/10.1126/science.aan6733;

18. Dolcetti R., Viel A., Doglioni C., Russo A., Guidoboni M., Capozzi E., Vecchiato N., Macrì E., Fornasarig M., Boiocchi M. High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability // Am. J. Pathol. – 2009. – P. 1805-1813. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65436-3;

19. Llosa N.J., Cruise M., Tam A., Wicks E.C., Hechenbleikner E.M., Taube J.M., Blosser R.L., Fan H., Wang H., Luber B.S., Zhang M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Vogelstein B., Sears C.L., Anders R.A., Pardoll D.M., Housseau F. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints // Cancer Discov. – 2015. – Vol. 5(1). – P. 43-51. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0863;

20. Lal N., Beggs A.D., Willcox B.E., Middleton G.W. An immunogenomic stratification of colorectal cancer: Implications for development of targeted immunotherapy // Oncoimmunology. – 2015. – Vol . 4(3). – Art. e976052. https://doi.org/10.4161/2162402X.2014.976052;

21. Fusi A., Festino L., Botti G., Masucci G., Melero I., Lorigan P., Ascierto P.A. PD-L1 expression as a potential predictive biomarker // Lancet Oncol. – 2015. – Vol. 16. – P. 1285-1287. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00307-1;

22. Guinney J., Dienstmann R., Wang X., De Reyniès A., Schlicker A., Soneson C., Marisa L., Roepman P., Nyamundanda G., Angelino P., Bot B.M., Morris J.S., Simon I.M., Gerster S., Fessler E., De Sousa E., Melo F., Missiaglia E., Ramay H., Barras D., Homicsko K., Maru D., Manyam G.C., Broom B., Boige V., Perez-Villamil B., Laderas T., Salazar R., Gray J.W., Hanahan D., Tabernero J., Bernards R., Friend S.H., Laurent-Puig P., Medema J.P., Sadanandam A., Wessels L., Delorenzi M., Kopetz S., Vermeulen L., Tejpar S. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer // Nat. Med. – 2015. – Vol. 21(11). – P. 1350-1356. https://doi.org/10.1038/nm.3967;

23. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma // Nature. – 2014. – Vol. 513. - P. 202-209. https://doi.org/10.1038/nature13480;

24. Levine D., The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // Nature. – 2013. – Vol. 497. – P. 67-73. https://doi.org/10.1038/nature12113;

25. Umar A., Boland C.R., Terdiman J.P., Syngal S., De la Chapelle A., Rüschoff J., Fishel R., Lindor N.M., Burgart L.J., Hamelin R., Hamilton S.R., Hiatt R.A., Jass J., Lindblom A., Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk E.T., Barrett J.C., Freedman A.N., Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability // J. Natl. Cancer Inst. – 2004. – Vol. 96(4). – P. 261-268. https://doi.org/10.1093/jnci/djh034;

26. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., Miller R., Riaz N., Douillard J.Y., Andre F., Scarpa A. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach // Ann. Oncol. – 2019. – Vol. 30 (8). – P. 1232-1243. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116.

ТҰЖЫРЫМ

КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІК КЕЗІНДЕГІ МИКРОСАТЕЛЛИТТІК ТҰРАҚСЫЗДЫҚТЫҢ РӨЛІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

К.К. Смагулова[1], И.Т. Туркпенова[1], Д.У. Шаяхметова[2], А.И. Джуманов[1,3], С.А. Есенкулова[2]

[1]«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
[2]«С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» КеАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;
[3]«Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

Өзектілігі: *Globocan 2020 деректері бойынша Қазақстанда колоректальды обырдың (КРК) жиілігі Мексикадан басқа ЭЫДҰ-ның барлық елдерінен төмен. Дегенмен, Қазақстанда КҚК сырқаттанушылық тұрақты түрде өсуде – 2006 жылғы онкологиялық аурулар құрылымында 5-ші орыннан 2021 жылы 3-ші орынға дейін. Линч синдромымен байланысты ісіктердің 80%-дан астамында микросателлиттік тұрақсыздық бар екені анықталды (MSI) анықталады. Көп жағдайда MSI спорадикалық тоқ ішек қатерлі ісігінің 12% жағдайда анықталады. Сонымен қатар, ісіктегі MSI пайда болу себебі ДНҚ жөндеу жүйесінің гендерінің белсенділігінің төмендеуі болып табылады, ол тұқым қуалайтын және соматикалық себептерге байланысты болуы мүмкін.*

Зерттеудің мақсаты *– профилактикалық химиотерапияны тағайындаудың қажеттілігі мен сәйкестігін, пациенттерді емдеуді жекелендіруді және КҚК кезінде аурудың ағымын болжауды қарастыру үшін қазіргі әдебиет деректерін жүйелеу.*

Әдістері: *PubMed, MedLine, Cancer Observe деректер базасынан 2006-2021 жылдарға арналған ғылыми-клиникалық зерттеулердің жарияланған нәтижелеріне шолу жасалды, «тоқ ішектің қатерлі ісігі», «микроспутниктік төзімділік», «адъювантты химиотерапия», «ПТР зерттеу» кілт сөздері үшін, «IGH-study».*

Нәтижелер: *MSI мәртебесінің IHC-сипаттамасын қолданудың мәні мен сәйкестігі анықталды. CRC кезінде MSI болжамдық және болжамдық мәні дәлелденді. Оңтайлы емдеу нұсқалары MSI күйіне байланысты анықталды.*

Қорытынды: *Белгілі бір MSI статусы бар ісіктерді жеке МН тобына қою керек. Тұрақсыздық жағдайын анықтау Линч синдромына күдіктенген жағдайда, КҚК II сатысы бар емделушілерде, сондай-ақ МСИ-ге тән клиникалық және гистологиялық белгілерде (бастапқы ісіктің проксимальды локализациясы, муцинозды гистотип, нашар дифференциацияланған ісіктер, ісіктің лимфоцитарлы инфильтрациясы) қолайлы. Бұл ісіктердің кейінгі молекулалық сипаттамаларын анықтау химиотерапияға басқаша жауап беретін пациенттердің кіші тобын анықтауға көмектеседі. Сондай-ақ, MSI мәртебесін анықтау ісіктері BRAF генінде соматикалық мутацияға ұшыраған науқастарда аурудың болжамын анықтауға көмектеседі.*

Түйінді сөздер: *колоректальды қатерлі ісік, микросателлиттік тұрақсыздық.*

ABSTRACT

THE ROLE OF MICROSATELLITE INSTABILITY IN COLORECTAL CANCER: LITERATURE REVIEW

K.K. Smagulova[1], I.T. Turkpenova[1], D.U. Shayakhmetova[2], A.I. Dzhumanov[1,3], S.A. Yessenkulova[2]

[1]«Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;
[2]«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NAO, Almaty, the Republic of Kazakhstan
[3]«Al-Farabi Kazakh National University» NAO, Almaty, the Republic of Kazakhstan

Relevance: *According to Globocan 2020, colorectal cancer (CRC) incidence in Kazakhstan is lower than in all OECD countries except Mexico. However, the CRC incidence in Kazakhstan is steadily growing. In the structure of cancer incidence, CRC went up from 5th place in 2006 to 3rd place in 2021. More than 80% of tumors associated with Lynch syndrome were found to have microsatellite instability (MSI). Thus, MSI is detected in 12% of sporadic colon tumors. At that, MSI in the tumor is caused by a decreased activity of DNA repair genes that can be due to both hereditary and somatic causes.*

The study aimed to *systematize the current literature data to consider the need and adequacy of pre-scribing preventive chemotherapy, personalizing the treatment of patients, and predicting the course of the disease in CRC.*

Methods: *A review was made of the published results of scientific and clinical studies for 2006-2021 from the PubMed, MedLine, and Cancer Observe database for the keywords "colon cancer," "microsatellite resistance," "adjuvant chemotherapy," "PCR study," "IGH-study."*

Results: *The value and adequacy of determining the IHC characteristics of the MSI status. The prognostic and predictive value of MSI in CRC has been proven. The optimal treatment options were determined depending on the status of MSI.*

Conclusion: *Tumors with certain MSI status should be classified as a separate group of malignancies. Instability status determination is preferred in case of suspected Lynch syndrome, in patients with stage II CRC, as well as in clinical and histological features characteristic of MSI (proximal localization of the primary tumor, mucinous histotype, poorly differentiated tumors, lymphocytic infiltration of the tumor). Further determination of these tumors' molecular characteristics will help stratify patients who may respond differently to chemotherapy. Also, the MSI status determination can be an importnant prognostic marker in patients whose tumors have a somatic mutation in the BRAF gene.*

Keywords: *colorectal cancer (CRC), microsatellite instability (MSN).*

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 – Туркпенова И.Т., Смагулова К.К.; научный дизайн – Шаяхметова Д.У., Джуманов А.И.; исполнение заявленного научного исследования – Смагулова К.К.; интерпретация заявленного научного исследования – Есенкулова С.А.; создание научной статьи – Туркпенова И.Т.*

Сведения об авторах:
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;
Туркпенова Иннара Талгатовна (корреспондирующий автор) – врач-химиотерапевт АО «КазНИИОиР», Алматы 050022, Республика Казахстан, пр-т Абая 91, тел. +77023618918, e-mail: innara92@mail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8603-6674;
Шаяхметова Динара Уркеновна – врач-резидент 1 года по специальности «Онкология», НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77058751990, e-mail: dinara.shkhmt@gmail.com, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6283-5431;
Джуманов Абай Игликович – руководитель центра абдоминальной онкологии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77073656305, e-mail: jumanov82@gmail.ru, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6631-6564;
Есенкулова Сауле Аскеровна – д.м.н., доцент кафедры онкологии им. С.Н. Нугманова, НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77772221145, ID ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5351-5188.

Созданный в 2008 году общественный фонд

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА

– это некоммерческая, неправительственная благотворительная организация, поддерживающая все формы борьбы против рака.

МИССИЯ ФОНДА – в объединении усилий и потенциала всего общества ради спасения тех, кого можно спасти, и обеспечения достойной жизни тем, кого спасти нельзя.

ЦЕЛЬ – содействие развитию онкологической службы Казахстана, включая деятельность, способствующую:

- эффективной профилактике
- ранней диагностике
- качественному лечению
- доступной паллиативной помощи

Общественный фонд «ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА»
Исполнительный директор: **Гульнара Кунирова**
Юридический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050000, ул. Назарбаева, 148-32
Фактический адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, 050020, ул. Бегалина, 73 А
тел: +7 (727) 973-03-03, +7 (708) 973-03-03
e-mail: oncologykz@gmail.com, web: **www.oncology.kz**

Банковские реквизиты:
IBAN (KZT): KZ526017131000056375
IBAN (USD): KZ406017131000054457
IBAN (EUR): KZ456017131000053785
IBAN (RUB): KZ636017131000057923
Алматинский Областной Филиал
Народного Банка Казахстана
БИК: HSBKKZKX
Кбе-18

Для спонсорских переводов:
КНП-119

ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА • общественный фонд •

ҚАТЕРЛІ ІСІКПЕН КҮРЕСЕЙІК
TOGETHER AGAINST CANCER
ВМЕСТЕ ПРОТИВ РАКА
ҚОҒАМДЫҚ ҚОРЫ • PUBLIC FUND • ОБЩЕСТВЕННЫЙ ФОНД


KAZAKHSTAN
PRESS CLUB
ВМЕСТЕ
ПРОТИВ
РАКА
ГУЛЬНАРА КУНИРОВА
http://fpp.kz