

*Журнал Научное обозрение.  
Медицинские науки  
зарегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций.  
Свидетельство ПИ № ФС77-57452*

**Импакт-фактор РИНЦ – 0,676  
Пятилетний импакт-фактор РИНЦ – 0,486**

*Учредитель, издательство и редакция:  
ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

*Почтовый адрес: 105037, г. Москва, а/я 47  
Адрес редакции и издателя: 410056, Саратовская  
область, г. Саратов, ул. им. Чапаева В.И., д. 56*

**Founder, publisher and edition:  
LLC SPC Academy of Natural History**

**Post address: 105037, Moscow, p.o. box 47  
Editorial and publisher address: 410056,  
Saratov region, Saratov, V.I. Chapaev Street, 56**

*Подписано в печать 29.04.2022  
Дата выхода номера 31.05.2022  
Формат 60×90 1/8*

*Типография  
ООО НИЦ «Академия Естествознания»,  
410035, Саратовская область,  
г. Саратов, ул. Мамонтовой, д. 5*

**Signed in print 29.04.2022  
Release date 31.05.2022  
Format 60×90 8.1**

**Typography  
LLC SPC «Academy Of Natural History»  
410035, Russia, Saratov region,  
Saratov, 5 Mamontovoi str.**

*Технический редактор Доронкина Е.Н.*

*Корректор Галенкина Е.С., Дудкина Н.А.  
Тираж 1000 экз.*

*Распространение по свободной цене  
Заказ НО 2022/2*

*© ООО НИЦ «Академия Естествознания»*

Журнал «НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ» выходил с 1894 по 1903 год в издательстве П.П. Сойкина. Главным редактором журнала был Михаил Михайлович Филиппов. В журнале публиковались работы Ленина, Плеханова, Циолковского, Менделеева, Бехтерева, Лесгафта и др.

**Journal «Scientific Review» published from 1894 to 1903. P.P. Soykin was the publisher. Mikhail Filippov was the Editor in Chief. The journal published works of Lenin, Plekhanov, Tsiolkovsky, Mendeleev, Bekhterev, Lesgaft etc.**



**М.М. Филиппов (M.M. Philippov)**

**С 2014 года издание журнала возобновлено  
Академией Естествознания**

**From 2014 edition of the journal resumed  
by Academy of Natural History**

**Главный редактор: к.м.н. Н.Ю. Стукова**

**Editor in Chief: N.Yu. Stukova**

---

**НАУЧНОЕ ОБОЗРЕНИЕ • МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ**

**SCIENTIFIC REVIEW • MEDICAL SCIENCES**

***www.science-education.ru***

**2022 г.**

---



***В журнале представлены научные обзоры,  
статьи проблемного  
и научно-практического характера***

***The issue contains scientific reviews,  
problem and practical scientific articles***

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

д.м.н., профессор Аверьянов С.В. (Уфа); д.м.н., профессор Аксенова В.А. (Москва); д.м.н., профессор Аллахвердиев А.Р. (Баку); д.м.н., профессор Ананьев В.Н. (Москва); д.м.н., профессор Бегайдарова Р.Х. (Караганда); д.м.н., профессор Белов Г.В. (Ош); д.м.н., профессор Бодиенкова Г.М. (Ангарск); д.м.н., профессор Вильянов В.Б. (Москва); д.м.н., профессор Гажва С.И. (Нижний Новгород); д.м.н., профессор Горбунков В.Я. (Ставрополь); д.м.н., профессор Дгебуадзе М.А. (Тбилиси); д.м.н., профессор Лепилин А.В. (Саратов); д.м.н., профессор Макарова В.И. (Архангельск); д.б.н. Петраш В.В. (Санкт-Петербург); д.б.н., профессор Тамбовцева Р.В. (Москва); д.б.н., профессор Тукшайтов Р.Х. (Казань); д.м.н., профессор Цымбалов О.В. (Краснодар)

## СОДЕРЖАНИЕ

**Медицинские науки****СТАТЬИ**

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ЭПЕНДИМОМЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА <i>Каримов Ж.М.</i> .....	5
ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОРГАНосоХРАННЫЕ ОПЕРАЦИИ И ОБЛУЧЕНИЕ) <i>Куланбаев Е.М.</i> .....	12
ОБРАЩАЕМОСТЬ ОТОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ К СУРДОЛОГУ ОШСКОЙ ОБЛАСТИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ <i>Маманов М.А.</i> .....	18
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БОЛЕЗНЕЙ ГЛАЗА И ЕГО ПРИДАТКОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ <i>Оморова Г.К., Болбачан К.Н.</i> .....	24
<b>НАУЧНЫЙ ОБЗОР</b>	
ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ СУБТИПОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Байжигитов А.Б., Кайдарова Д.Р., Макимбетов Э.К.</i> .....	30
<b>НАУЧНЫЙ ОБЗОР</b>	
ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАКУ ШЕЙКИ МАТКИ <i>Ормонова Ж.А.</i> .....	37
<b>НАУЧНЫЙ ОБЗОР</b>	
ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА <i>Сафарова С.А.К., Камарли З.П., Макимбетов Э.К.</i> .....	42
<b>СТАТЬИ</b>	
КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ <i>Ажимаматова Ж.Т.</i> .....	49
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А И ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ЛИЦ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА <i>Иманбаева Л.А., Буранчиева А.А., Мухаммад Собан</i> .....	56
РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРИ У БЕРЕМЕННЫХ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ <i>Макембаева Ж.И., Кутманова А.З.</i> .....	62
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КИРГИЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ <i>Чойбекова К.М., Джумалиева Г.А.</i> .....	74
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕИ <i>Ырысов К.Б., Каримов С.К., Авазали уулу М., Идирисов А.Б.</i> .....	79
<b>НАУЧНЫЙ ОБЗОР</b>	
ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ <i>Сарытаева М.О., Сатыбалдиев О.А., Камарли З.П., Макимбетов Э.К.</i> .....	84

---

**CONTENTS**
**Medical sciences**
**ARTICLES**

PECULIARITIES OF PERIPHERAL ZONE PATHOGENESIS IN BRAIN EPENDIMOMA <i>Karimov Zh.M.</i> .....	5
TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER (ORGAN-PRESERVING OPERATIONS AND RADIATION) <i>Kulanbaev E.M.</i> .....	12
REFERRAL OF OTOLARYNGOLOGICAL PATIENTS TO A SURDOLOGIST OF THE OSH REGION OF THE KYRGYZ REPUBLIC <i>Mamanov M.A.</i> .....	18
PREVALENCE OF DISEASES OF THE EYE AND ITS APPENDAGES IN THE KYRGYZ REPUBLIC <i>Omorova G.K., Bolbachan K.N.</i> .....	24

**REVIEW**

PROTEOMIC PROFILE OF SUBTYPES OF BREAST CANCER <i>Bayzhigitov A.B., Kaydarova D.R., Makimbetov E.K.</i> .....	30
--	----

**REVIEW**

GENETIC PREDISPOSITION TO CERVICAL CANCER <i>Ormonova Zh.A.</i> .....	37
--	----

**REVIEW**

RISK FACTORS AFFECTING THE OCCURRENCE OF BRAIN TUMORS <i>Safarova S.A.K., Kamarli Z.P., Makimbetov E.K.</i> .....	42
--	----

**ARTICLES**

CARDIOTOXICITY OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER <i>Azhimamatova Zh.T.</i> .....	49
FEATURES OF THE COURSE OF VIRAL HEPATITIS A AND ACUTE VIRAL HEPATITIS B IN PERSONS INFECTED WITH THE HERPES SIMPLEX VIRUS <i>Imanbaeva L.A., Buranchieva A.A., Mokhammad Soban</i> .....	56
THE RETROSPECTIVE STUDY: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MEASLES IN PREGNANT WOMEN IN THE KYRGYZ REPUBLIC <i>Makembaeva Zh.I., Kutmanova A.Z.</i> .....	62
MORBIDITY OF MEDICAL WORKERS OF DENTAL HEALTH ORGANIZATIONS OF THE KYRGYZ REPUBLIC <i>Choybekova K.M., Djumalieva G.A.</i> .....	74
RESULTS OF TREATMENT OF NASAL LIQUORRHEA <i>Yrysov K.B., Karimov S.K., Avazali uulu M., Idirisov A.B.</i> .....	79

**REVIEW**

GENE EXPRESSION IN METASTATIC COLORECTAL CANCER <i>Sarytaeva M.O., Satybaldiev O.A., Kamarli Z.P., Makimbetov E.K.</i> .....	84
---	----

## СТАТЬИ

УДК 616.831-003.4-005.98-092

**ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ  
ПРИ ЭПЕНДИМОМЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА****Каримов Ж.М.***Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки  
и повышения квалификации имени С.Б. Даниярова, Бишкек, e-mail: k\_jenishbek@mail.ru*

Среди опухолей головного мозга глиальные опухоли головного мозга составляют около 60%. Одним из видов этих опухолей является эпендимомы, состоящая из клеток эпендимы, выстилающей стенки желудочков мозга. Эпендимомы часто дает метастазы по ликвору, что является особенностью метастазирования этого вида опухоли. Опухоль больше расположена внутри желудочков и в паравентрикулярных областях. Как и другие глиальные опухоли головного мозга, эпендимомы также имеет выраженную зону перифокального отека вокруг опухолевого узла. Целью нашего исследования явилось изучение патогенеза перифокального отека и его разрешения на до- и послеоперационном периодах. В исследование были включены 210 больных с диагнозом эпендимомы головного мозга с разной степенью злокачественности. Всем больным проведена операция по удалению опухоли и интраоперационное исследование структур тканей зоны перифокального отека, микроциркуляции сосудов коры головного мозга над здоровой и пораженной зонами. Ткань, взятая на гистологическое исследование из зоны перифокального отека опухоли, фиксировалась в 10% растворе формалина, фиксаторе Буэна. Срезы подготовлены и окрашены стандартными методами. Содержание воды в тканях определялось методом высушивания. Выявлены выраженные морфологические изменения водно-электролитного состава клеток мозга и межклеточного пространства, сосудов, нервных волокон в зоне перифокального отека, особенно при анапластической эпендимоме Grade III, как и других злокачественных опухолях головного мозга. Получены данные о морфологических, водно-электролитных, сосудистых изменениях в зоне перифокального отека при эпендимоме, что позволяет планировать ход операции при удалении опухолевого узла, до- и послеоперационное лечение.

**Ключевые слова:** эпендимомы, зона перифокального отека, морфология, водно-электролитный баланс, гипертензионный синдром, дислокационный синдром

**PECULIARITIES OF PERIPHERAL ZONE PATHOGENESIS  
IN BRAIN EPENDYMOA****Karimov Zh.M.***S.B. Daniyarov Kyrgyz State Medical Institute of Retraining and Advanced Training,  
Bishkek, e-mail: k\_jenishbek@mail.ru*

Among brain tumors, glial brain tumors make up about 60%. One type of these tumors is an ependymoma consisting of cells of the ependyma of the lining wall of the ventricles of the brain. Ependymoma often gives metastases by liquor, which is a feature of metastasis of this type of tumor. The tumor is more located inside the ventricles and paraventricular regions. Like other glial brain tumors, the ependymoma also has a pronounced zone of perifocal edema around the tumor node. The purpose of our study was to study the pathogenesis of perifocal edema and its resolution in the pre- and postoperative periods. The study included 210 patients diagnosed with brain ependymoma with varying degrees of malignancy. All patients underwent surgery to remove a tumor and intraoperative examination of tissue structures of the peripheral edema zone, microcirculation of cerebral cortex vessels over healthy and affected zones. Tissue taken for histological examination from the perifocal edema of the tumor was fixed in 10% formalin solution, Buen's fixative. Sections are prepared and painted by standard methods. The water content of the tissues was determined by drying. Pronounced morphological changes in the water-electrolyte composition of brain cells and intercellular space, vessels, nerve fibers in the perifocal edema zone, especially in the anaplastic ependymoma Grade III, as well as other malignant brain tumors, were revealed. Data on morphological, water-electrolyte, vascular changes in the zone of perifocal edema in ependymomas were obtained, which makes it possible to plan the course of surgery when removing the tumor node, pre- and postoperative treatment.

**Keywords:** ependymoma, peripheral edema zone, morphology, water-electrolyte balance, hypertension syndrome, dislocation syndrome

Глиальные опухоли, или глиомы, происходят из клеток мозга, и они составляют 60% из общего числа опухолей головного мозга [1, 2]. Глиальные опухоли имеют высокую степень малигнизации и рецидива, метастазирования в пределах центральной нервной системы [2–5]. Из числа глиальных опухолей головного мозга глиобластома имеет высокую степень злокачественности и по злокачественности не уступает другим анапластическим глиальным опухолям,

в том числе анапластической эпендимоме Grade III [6, 7]. Выживаемость больных со злокачественными глиальными опухолями головного мозга, если их не оперировать, составляет в среднем до 3 месяцев, от 6 месяцев до 1 года после операции с последующей лучевой и химиотерапией. При глиальных опухолях создается обширная зона перифокального отека, в том числе при эпендимоме, что объясняется бурным инфильтративным ростом, распадом центральной

части опухоли и высоким выделением токсических веществ в результате жизнедеятельности опухоли. В зоне перифокального отека в разной степени происходит разрушение ткани мозга в зависимости от расстояния опухолевого узла. В приграничной зоне опухолевого узла наблюдаются некроз и апоптоз ткани, в дальнейшем отмечаются сложные в разной степени необратимости изменения ткани мозга. Наблюдаются изменения в клетках мозга, межклеточном пространстве, аксонах и дендритах, сосудах мозга, водно-электролитного баланса в межклеточном пространстве, окислительно-обменных процессов в клетках. Патологические изменения приводят к нарушению барьерных функций клеток мозга и инфильтративному росту клеток опухоли в зоне перифокального отека [8]. Появление опухолевых клеток в зоне перифокального отека на расстоянии от опухолевого узла дает высокий шанс рецидива опухоли в кратчайшие сроки после операции. Эти данные нам указывают на адекватное оперативное вмешательство при удалении опухолевого узла и части перитуморозной зоны. Из-за отсутствия четких границ и контура между опухолевым узлом глиальной опухоли головного мозга и перифокальным отеком создаются трудности при удалении опухоли. При гистологическом исследовании зоны перифокального отека обнаруживаются опухолевые клетки на расстоянии от опухолевого узла [5, 8, 9]. В связи с чем нейрохирурги всегда задавались вопросом, на какой глубине перифокального отека можно проводить оперативное вмешательство, не нарушая функциональных зон мозга. С другой стороны, зона перифокального отека служит буфером или барьерной зоной между агрессивией опухолевых клеток и здоровой тканью мозга, выполняя элиминационную функцию. В связи с чем в этой зоне появляются фагальные клетки и множественные сосудистые конволюты.

Целью нашей работы явилось изучение особенностей патогенеза перитуморозного отека при эпендимоме для выбора объема операции, проведения адекватной гидратационной терапии на до- и послеоперационном периодах.

#### **Материалы и методы исследования**

В клинике нейрохирургии Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики в период с 2015 г. по 2021 г. получили стационарное лечение 210 больных в отделении детской нейрохирургии с диагнозом: эпендимома головного мозга. Всем больным произведено оперативное вмешательство

по удалению опухоли. При гистологическом исследовании верифицированы виды эпендимомы: субэпендимома Grade I (n = 45), миксопапиллярная эпендимома Grade I (n = 37), эпендимома смешанная Grade II (n = 70), анапластическая эпендимома Grade III (58 больных). Возраст больных составил от 16 лет до 65 лет. Эпендимома наблюдалась преимущественно у женщин, субтенториальная локализация в молодом возрасте. Больным кроме стандартных общеклинических анализов проведена нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга на аппарате Philips ingenia 1.5T, применено контрастное вещество «омнискан» 15 мл (режимы T1 AX, T2 AX, FLAIR COR, T2 SAG, FLAIR AX, DWI). Над зоной перифокального отека и здоровыми участками мозга проведены исследования структур тканей мозга, микроциркуляция сосудов коры головного мозга над здоровой и пораженной зонами с помощью транскраниального доплерографического исследования транскраниальным доплерографом Rimed, Digi-Lite TM (датчик 2 МГц) и интраоперационной доплерографии аппаратом SonoScape S6pro (линейный датчик 7,5 МГц, рабочая поверхность датчиков от 0,7 до 5,0 см). Гистоморфологические исследования проводились бинокулярными микроскопами «МИК-МЕД-1» и «МБИ-1» в лаборатории кафедры патологической анатомии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. На гистологическое исследование взята ткань зоны перифокального отека, легко отмываемая под струей жидкости физиологического раствора, на расстоянии от опухоли 1,0 см, и фиксировалась в 10% нейтральном и кислом формалине, фиксаторе Буэна. Срезы подготавливались толщиной 7–8 мкм стандартными методами, окрашивались общеизвестными методами: клетки по Ортегу и Александровской, нейрофибриллы по Бильшовскому, структуры нервных клеток по Нисселю, миелин и липиды по Лизону, РНК клетки по Браше. Содержание воды в тканях определялось методом высушивания [10].

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

По данным нашего исследования, зона перифокального отека при эпендимоме по гистоморфологическим, водно-электролитным и сосудистым изменениям не сильно отличается от других глиом головного мозга. Проведено исследование зоны перифокального отека у больных с различными видами и степенью злокачественности эпендимом, анализ

рецидива опухоли в послеоперационном периоде. Рекомендовано консультирование у онкорадиолога и химиотерапевта с целью получения радио- и химиотерапии. Оперировано по поводу субэпендимомы Grade I – 21,4±2,8 случаев на 100 пациентов (n = 45), миксопапиллярной эпендимомы Grade I – 17,6±2,6 случаев (n = 37), p > 0,05, эпендимомы смешанной Grade II – 33,3±3,2 случаев (n = 70), p < 0,001, и анапластической эпендимомы Grade III – 27,6±3,0 случаев (n = 58), p > 0,05. При субэпендимоме Grade I (12,8±2,3 и 8,6±1,9, p > 0,05) и эпендимоме смешанной Grade II (21,4±2,8 и 11,9±2,2, p < 0,01) чаще операции проведены у пациентов женского пола, чем мужского пола. Обратная ситуация выявлена при миксопапиллярной эпен-

димоме Grade I (9,5±2,0 и 8,1±1,8, p>0,05). С одинаковой частотой проведены операции у пациентов обоих полов по поводу анапластической эпендимомы Grade III, по 13,8±2,3 случаев соответственно.

Эпендимома происходит из клеток эпендимы желудочков мозга, в связи с чем, опухоль в основном расположена в глубоких отделах мозга, в полости желудочках мозга и паравентрикулярной локализации. По локализации эпендимомы были супратенториальной локализации в 77,1±2,8 случаях (n = 162) и суптенториальной локализации – 22,8±2,8 случаях (n = 48), p < 0,001. Из них в боковых и около боковых желудочков – 65,2%, в полости третьего желудочка – 11,9% и в полости четвертого желудочка и около него – 22,9% (табл. 2).

**Таблица 1**

Частота проведенных операций по видам эпендимом головного мозга по полу

Вид эпендимомы	Всего операций (n = 210)		Пол			
			мужчины (n = 95)		женщины (n = 115)	
	n	P±m	n	P±m	n	P±m
Субэпендимома Grade I	45	21,4±2,8	18	8,6±1,9	27	12,8±2,3*
Миксопапиллярная эпендимома Grade I	37	17,6±2,6	20	9,5±2,0	17	8,1±1,8*
Эпендимома смешанная Grade II	70	33,3±3,2	25	11,9±2,2	45	21,4±2,8**
Анапластическая эпендимома Grade III	58	27,6±3,0	29	13,8±2,3	29	13,8±2,3

Примечание: n – число наблюдений, P±m – интенсивный показатель и ошибка репрезентативности, \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,01.

**Таблица 2**

Удельный вес расположения эпендимом в головном мозге

Виды эпендимом	Локализация												Всего	
	Боковые желудочки мозга								III желудочек мозга		IV желудочек мозга			
	ПРБЖ		ЦОБЖ		ЗРБЖ		НРБЖ							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Субэпендимома Grade I	8	3,8	8	3,8	4	1,9	9	4,3	7	3,3	9	4,3	45	21,5
Миксопапиллярная эпендимома Grade I	6	2,9	7	3,3	5	2,4	8	3,8	4	1,9	7	3,3	37	17,6
Эпендимома смешанная Grade II	12	5,7	11	5,2	10	4,8	15	7,1	8	3,8	14	6,7	70	33,3
Анапластическая эпендимома Grade III	9	4,3	10	4,8	7	3,3	8	3,8	6	2,9	18	8,6	58	27,6
Всего	35	16,7	36	17,1	26	12,4	40	19,0	25	11,9	48	22,9	210	100,0

Примечание: n – число наблюдений, % – удельный вес.

ПРБЖ – передний рог бокового желудочка, ЦОБЖ – центральный отдел бокового желудочка, ЗРБЖ – задний рог бокового желудочка, НРБЖ – нижний рог бокового желудочка.

Удельный вес эпендимом, расположенных в полости переднего рога боковых желудочков мозга и прорастающих в вещества мозга около передних рогов желудочки мозга составил – 16,7%, центрального отдела боковых желудочков мозга и прорастающие в вещества мозга около центральной части боковых желудочков мозга – 17,1%, полости заднего рога боковых желудочков мозга и прорастающие в вещества мозга около задних рогов желудочки мозга – 12,4%, полости нижнего рога боковых желудочков мозга и прорастающие в вещество мозга около нижних рогов желудочки мозга – 19,0%. Преимущественное расположение опухоли в правом или левом полушарии мозга особо не наблюдается. По гистологическим данным также не наблюдается особых преимуществ, кроме анапластической эпендимомы, когда в области четвёртого желудочка из 48 больных у 18 больных диагностирована анапластическая эпендимома Grade III.

Эпендимома – медленно растущая опухоль из эпендимальных клеток (рис. 1), исходящая из эпендимоцитов стенки желудочков мозга и центрального канала спинного мозга. Макроскопически опухоль мягко-эластической консистенции, бледно-розового цвета, местами мелкие кисты и кровоизлияния. Микроскопически – мономорфные клетки с округлыми ядрами, с ложными и истинными розетками [8].

Эпендимома, как и другие глиомы, создает обширную зону перифокального отека, независимо от собственного размера опухолевого узла, в 1–2 раза превышающую размеры опухоли (рис. 2).

Злокачественные глиальные опухоли головного мозга благодаря быстрому и инфильтративному росту, высоким обменным процессам, оказывают механическое и токсическое воздействие на мозг и создают обширную зону перифокального отека. Данные МРТ исследования головного мозга и гистологического исследования ткани опухоли головного мозга показывают высокую степень выраженности зоны перифокального отека при злокачественных глиомах. Степень выраженности зоны перифокального отека выше при эпендимоме смешанной Grade II и анапластической эпендимоме Grade III, чем при субэпендимоме Grade I и миксопапиллярной эпендимоме Grade I. При эпендимоме наблюдается вазогенный и цитотоксический отек. Так, при субэпендимоме Grade I и миксопапиллярной эпендимоме Grade I преобладает вазогенный отек, а при эпендимоме смешанной Grade II и анапластической эпендимоме Grade III преобладает цитотоксический отек. Зона перифокального отека по степени выраженности разделена на зоны (табл. 3).

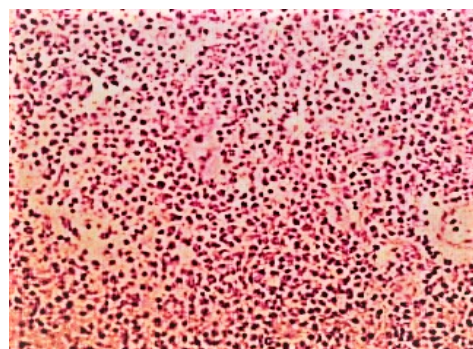


Рис. 1. Гистологическая картина эпендимомы

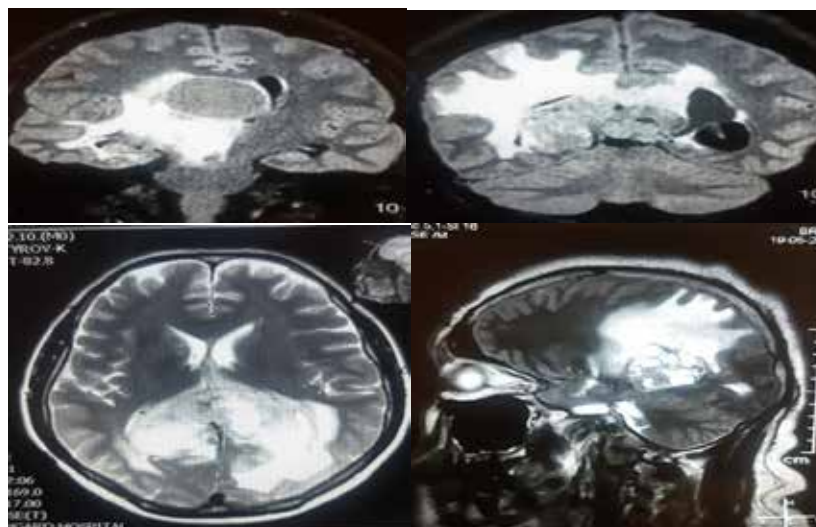


Рис. 2. Зона перифокального отека анапластической эпендимомы Grade III



Таблица 3

Зоны по степени выраженности перифокального отека при эпендимоме

Зона перифокального отека	Число баллов				
	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов
Выраженность зоны перифокального отека	слабая	умеренная	выраженная	сильно выраженная	обширная
Расстояние зоны перифокального отека от опухоли	1,0–1,5 см	2,0–2,5 см	3,0–3,5 см	4,0–4,5 см	больше 5,0 см

Степень выраженности составляет 1–2 балла чаще при субэпендимоме Grade I и миксопапиллярной эпендимоме Grade I, 2–3 балла при эпендимоме смешанной Grade II и анапластической эпендимоме Grade III, 4–5 баллов чаще наблюдаются при анапластической эпендимоме Grade III. Зона перифокального отека на МРТ картинах визуализируется по-разному в разных долях головного мозга, в виде клина в теменной доле, трилистника в височной доле, воронки лобно-затылочной доли головного мозга.

На МРТ определяется цитотоксический отек с плотностью 26–24 HU и вазогенный отёк с плотностью 22–18 HU. Вазогенный отёк преобладает над цитотоксическим отёком при злокачественных опухолях, который на МРТ изображениях проявляется в виде выраженной демиелинизации волокон белого вещества. В зоне перифокального отека увеличивается объем жидкости внутри- и внеклеточного пространства, повышается проницаемость клеточных мембран эндотелия капилляров, в клетках и межклеточном пространстве увеличивается жидкость, превышающая в 2–3 раза норму, нарушаются все виды осмоса воды и электролитов в клетках, а также равновесие вне- и внутриклеточного состава электролитов, сильно повреждаются клетки головного мозга с демиелинизацией аксон. Опухолевые клетки эпендимом, как и других глиальных опухолей, распространяются диффузной инфильтрацией перифокального отека до 2–3 см. При эпендимомах картина морфологического изменения зоны перифокального отека идентичная с другими глиальными опухолями. Мозговая ткань в зоне перифокального отека при механическом воздействии легко распадается, на расстоянии 1–1,5 см от опухоли легко отмывается под струей жидкости, белесовато-желтого, местами желто-зеленоватого цвета, консистенция – дряблослизистая, зона малососудистая – артерии узкие, вены стазируются. Гистологическое исследование ткани зоны перифокального отёка при эпендимомах показало идентичность с зонами перифокального отека при глиобластомах, астроци-

томах и олигодендроглиомах. Выраженное нарушение цитоархитектоники корковой зоны, истончение толщины коры, демиелинизация волокон, гиперплазия и десквамация сосудов коры головного мозга. Нейроны и нейроглии не дифференцировались, особенно в прилегающих к опухоли зонах перифокального отека, имелись форменные изменения глиальных клеток, в виде гиперплазии и гипертрофии астроцитов, вакуолизации цитоплазмы олигодендроцитов.

Морфометрические показатели зоны перифокального отёка показывают снижение клеточности в 3–4 раза по сравнению с нормальными показателями клеточности белого вещества (345–365±10,8 кл/мм<sup>2</sup> и 900–950±17,8 кл/мм<sup>2</sup>). Обнаружены множественные мелкие пустоты, располагающиеся диффузно или скоплениями, образуя пористую структуру, местами мелкие кистозные изменения, единичные петрификаты (табл. 4).

Вокруг эпендимом в мозговом веществе зона перифокального отёка распространяется до 3,0–4,0 см, в зоне перифокального отека наблюдаются резкие изменения количества воды, липидов, натрия и калия (табл. 5). На расстоянии от опухоли до 0,8–1,0 см содержание воды увеличено почти на +3,8±0,5, а на расстоянии до 1,5–2,0 см увеличено на +3,0±0,4,  $p > 0,05$ . Повышение концентрации натрия на расстоянии до 0,8–1,0 см – 53,0±3,2, на 1,8–2,0 см – 37,0±2,5,  $p < 0,001$ .

Повышение калиевых показателей на расстоянии до 0,8–1,0 см составило 44,0±4,8, а на расстоянии 2,0 см – 40,9±4,1,  $p > 0,05$ . Снижение липидов в белом веществе на расстоянии от опухоли 1,0 см до 0,50±0,07 г, на расстоянии 2,0 см – 0,74±0,09,  $p < 0,01$ . Данные показатели указывают на процесс демиелинизации и повреждение миелиновых волокон (в норме – 1,24±0,14). Такая картина наблюдалась на расстоянии от опухоли 1–2 см в белом веществе (0,50±0,07), а на расстоянии 2–3 см показатель – 0,75±0,09,  $p < 0,01$ , постепенная нормализация уровня липидов наблюдалась на расстоянии 3,5–4,0 см от расстояния опухоли в белом веществе головного мозга.

Таблица 4

Морфометрические показатели зоны перифокального отека при эпендимоме

Зона перифокального отека и морфологические изменения	Зона апоптоза	Зона перифокального воспаления	Зона реактивных изменений
Макроскопические изменения	Полная деструкция, бледно-желтая, дряблая, размягченная, ширина до 0,5–1,0 см	Бледная, частично деструктивная, элементы размягчение, бессосудистая, ширина от 1 до 5 см	Незначительно побледневшая, других изменений нет, ширина до 1 см
Разрежение белого вещества	Изменения, выраженные в виде микрокист, пустот, спонгиоз, ширина до 2,0 см	Умеренное в виде сетчатых разрежений, ширина до 2–4 см	Незначительное с шириной 1 см
Гистологические изменения	Аксонопатия, миелопатия, глиоцитопения, зона шириной до 2 см	Демиелинизация, глиоз, ангиопатия, конволюты, факультативные изменения, зона шириной до 3–4 см	Отечность и набухание аксонов, умеренно выраженная демиелинизация, шириной до 1–2 см
Наличие воды	+3,8±0,5%	+3,0±0,4%	+2,1±0,4%
Наличие липидов	Выраженное снижение липидов > 60%	Выраженное снижение липидов > 50%	Выраженное снижение липидов > 30%
МРТ картина	Гиперинтенсивный сигнал	Гиперинтенсивные сигналы	Гипер-, изо-, гипоинтенсивные сигналы

Таблица 5

Уровень воды, натрия, калия и липидов в зависимости от расстояния

Зона перифокального отека	Вода, %	Натрий, ммоль/кг	Калий, ммоль/кг	Липиды, г
Белое вещество у очага до 1–2 см	+3,8±0,5	53,0±3,2	44,0±4,8	0,50±0,07
Белое вещество на расстоянии до 2–3 см	+3,0±0,4*	37,0±2,5***	40,9±4,1*	0,75±0,09**

Примечание: \* –  $p > 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

В зоне перифокального отека на расстоянии от опухоли до 1,0–1,5 см имелся участок апоптоза в виде клеточной гибели, демиелинизации и деструкции нервных волокон.

Таким образом, выраженные морфогистологические и водно-электролитные изменения в клетках мозга и межклеточном пространстве, структурные изменения сосудов и нервных волокон в зоне перифокального отека наблюдаются при всех типах эпендимом, особенно при злокачественных эпенदिомах. Все эти патологические изменения происходят из-за механического и токсического влияния опухоли на мозг. Для сохранения здоровых участков от агрессии опухоли зона перифокального отека выступает как буферная зона и объект «завтрашних проблем» для больного.

#### Выводы

1. Как и при других злокачественных глиомах, при эпендиомах создается об-

ширная зона перифокального отека, превышающая в 1–2 раза размеры опухолевого узла, именно перифокальный отек является причиной клиники внутричерепной гипертензии и дислокационного синдрома.

2. Наши условные балловые деления зоны перифокального отека по макроскопическим и микроскопическим данным позволили оптимизировать хирургическое вмешательство и минимизировать послеоперационные осложнения при удалении опухоли и нежизнеспособных участков зоны перифокального отека.

3. При эпендиомах в зоне перифокального отека изменения количества жидкости, натрия, калия и липидов в клетках и межклеточном пространстве, демиелинизация и апоптоз, макроскопически множественные кисты и спонгиоз, петрификаты, ангиопатия менее выражены, чем при глиобластомах и анапластических астроцитомах.

4. Буферная функция зоны перифокального отека обеспечивает механическую за-

щиту прилегающим здоровым участкам мозга и санацию от продуктов жизнедеятельности, распада клеток опухоли, защищая от токсического воздействия здоровые клетки мозга. Это осуществляется с помощью дренажной формы олигодендроглии и капиллярных конволютов.

5. Удаление нежизнеспособных и апоптозных участков в зоне перифокального отека позволяет минимизировать послеоперационные осложнения.

#### Список литературы

1. De Robles P., Fiest K.M., Frolkis A.D., Pringsheim T., Atta C., St Germaine-Smith C., Day L., Lam D., Jette N. The world wide in cadence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncology*. 2015. Vol. 17. No 6. P. 776–778.
2. Gerstner E.R., Pajtler K.W. Ependymoma. *Semin Neurol*. 2018. Vol. 38. No 1. P. 104–111.
3. Яшин С.С., Юнусова Ю.Р., Ибрагимова А.Д., Дудко А.Д. Олигодендроглиома с летальным исходом // *Практическая медицина*. 2021. Т. 19. № 2. С. 92–95.
4. Leeper H., Felicella M.M., Walbert T. Recent Advances in the Classification and Treatment of Ependymomas. *Current Treatment Options in Oncology*. 2017. Vol. 18. No 9. P. 55.
5. Вихрова Н.Б., Калаева Д.Б., Постнов А.А., Хохлова Е.В., Конакова Т.А., Баталов А.И., Погосбекян Э.Л., Пронин И.Н. Динамическая ПЭТ/КТ с 11С-метнионом в дифференциальной диагностике глиальных опухолей головного мозга // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2021. Т. 85. № 3. С. 5–13.
6. Calaminus G., Frappaz D., Kortmann R.D., Krefeld B., Saran F., Pietsch T., Vasiljevic A., Garre M.L., Ricardi U., Mann J.R., Göbel U., Alapetite C., Murray M.J., Nicholson J.C. Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial. *Neuro Oncology*. 2017. Vol. 19. No. 12. P. 1661–1672.
7. Hübner J.M., Kool M., Pfister S.M., Pajtler K.W. Epidemiology, molecular classification and WHO grading of ependymoma // *Journal Neurosurgery Science*. 2018. Vol. 62. No 1. P. 46–50.
8. Черданцева Т.М., Бобров И.П., Климачев В.В., Брюханов В.М., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Долгатов А.Ю. Размер опухолевого узла и гистологическое строение перитуморозной зоны рака головного мозга // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 7–1. С. 188–193.
9. Беляев А.Ю., Усачев Д.Ю., Пронин И.Н., Шульц Е.И., Баталов А.И. Анапластические астроцитомы и анапластические олигодендроглиомы головного мозга: современное состояние проблемы // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. 2021. Т. 85. № 4. С. 96–102.
10. Гайкова О.Н., Ган О.А. Диагностика нарушений водно-электролитного обмена на секционном материале: пособие для врачей. СПб., 1997. 9 с.

УДК 616-006.66-08-089-07

## ЛЕЧЕНИЕ РАННЕГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОРГАНОСОХРАННЫЕ ОПЕРАЦИИ И ОБЛУЧЕНИЕ)

Куланбаев Е.М.

*Алматинский онкологический центр, Алматы, e-mail: edildocor@mail.ru*

Рак молочной железы в настоящее время – это наиболее часто встречающаяся опухоль женщин во всем мире. Ежегодно раком молочной железы заболевает около 1 миллиона человек. Онкопластическая операция по сохранению груди включает удаление опухоли в груди и использование методов пластической хирургии для реконструкции груди. Адекватность опубликованных фактических данных о безопасности и эффективности такой операции для лечения РМЖ по сравнению с другими хирургическими вариантами лечения все еще остается спорной. Подсчитано, что частота местных рецидивов аналогична стандартной операции по сохранению груди, а также мастэктомии, но эстетические результаты и результаты, о которых сообщают пациенты, могут быть улучшены с помощью методов онкопластики. Терапия для сохранения груди у женщин с РМЖ состоит из локального удаления опухоли (достижения четких границ) с последующей лучевой терапией. Большинство истинных рецидивов происходит в том же секторе, что и исходная опухоль. Лучевая терапия всей молочной железы может не защитить от развития нового первичного рака, развивающегося в других секторах молочной железы. Поэтому часто является необходимым выяснить, как идет доставка излучения в ограниченный объем молочной железы вокруг ложа опухоли. Существуют такие понятия, как частичное облучение молочной железы, иногда с сокращенной продолжительностью лечения или ускоренное частичное облучение молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, органосохранное лечение, операция, лучевая терапия, частичное облучение, ускоренное облучение, рецидив, выживаемость

## TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER (ORGAN-PRESERVING OPERATIONS AND RADIATION)

Kulanbaev E.M.

*Almaty Oncology Center, Almaty, e-mail: edildocor@mail.ru*

Breast cancer is currently the most common tumor of women worldwide. About 1 million people get breast cancer every year. Oncoplastic breast preservation surgery involves the removal of a tumor in the breast and the use of plastic surgery techniques for breast reconstruction. The adequacy of the published evidence on the safety and effectiveness of such an operation for the treatment of breast cancer in comparison with other surgical treatment options is still controversial. It is estimated that the frequency of local relapses is similar to standard breast preservation surgery, as well as mastectomy, but the aesthetic results and the results reported by patients can be improved using oncoplasty techniques. Therapy for breast preservation in women with breast cancer consists of local removal of the tumor (achieving clear boundaries) followed by radiation therapy. Most true relapses occur in the same sector as the original tumor. Radiation therapy of the entire breast may not protect against the development of a new primary cancer developing in other sectors of the breast. Therefore, it is often necessary to find out how radiation is delivered to a limited volume of the breast around the tumor bed. There are such concepts as partial breast irradiation, sometimes with a shortened duration of treatment or accelerated partial breast irradiation.

**Keywords:** breast cancer, organ-preserving treatment, surgery, radiation therapy, partial irradiation, accelerated irradiation, relapse, survival

Самым важным в органосохранном лечении раннего РМЖ является обеспечение сохранности органа, избежание полного удаления или мастэктомии, а также обеспечения хорошего косметического или эстетического эффекта. С момента введения лечения, сохраняющего грудь, использовались различные дозы облучения после лампэктомии. В настоящее время успешно проводятся лечебные мероприятия с использованием лучевой терапии, в том числе интраоперационно (повышения дозы облучения до 16 Гр). При этом достигнуты хорошая общая выживаемость и местный контроль. Появился также новый термин «окна возможностей» при лечении рака. Методы лечения «окна возможностей», включают краткосрочное введение системной терапии

между диагностикой рака и хирургическим вмешательством. В последние годы эти понятия вызвали значительный интерес, как средство оценки чувствительности рака пациента к терапии до операции. В некоторых случаях в предоперационном периоде используется химиотерапия или гормонотерапия, а в других – лучевая терапия.

Онкопластическая операция по сохранению груди включает удаление опухоли в груди и использование методов пластической хирургии для реконструкции груди. Адекватность опубликованных фактических данных о безопасности и эффективности такой операции для лечения РМЖ по сравнению с другими хирургическими вариантами лечения все еще остается спорной. Подсчитано, что частота местных рецидивов анало-

гична стандартной операции по сохранению груди, а также мастэктомии, но эстетические результаты и результаты, о которых сообщают пациенты, могут быть улучшены с помощью методов онкопластики.

Терапия для сохранения груди у женщин с РМЖ состоит из локального удаления опухоли (достижения четких границ) с последующей лучевой терапией. Большинство истинных рецидивов происходит в том же секторе, что и исходная опухоль. Лучевая терапия всей молочной железы может не защитить от развития нового первичного рака, развивающегося в других секторах молочной железы. Поэтому часто является необходимым выяснить, как идет доставка излучения в ограниченный объем молочной железы вокруг ложа опухоли. Существуют такие понятия, как частичное облучение молочной железы, иногда с сокращенной продолжительностью лечения или ускоренное частичное облучение молочной железы. Также является спорным, является ли обычное частичное облучение или ускоренное частичное облучение эквивалентным или адекватным, чем обычная или гипофракционированная лучевая терапия при ранних стадиях РМЖ, особенно при проведении органосохраняющей операции.

Цель исследования – изучить по данным современной литературы возможность лечения рака молочной железы на ранних стадиях с использованием сохраненных операций и лучевой терапии.

#### Материалы и методы исследования

Проведен систематический обзор литературы в базе данных Pubmed, Medline, Kohrain library и др., где ключевыми словами поиска явились: рак молочной железы, сохранная операция, органосохранное лечение, лучевая терапия, частичное облучение груди, полное облучение груди, методики облучения, рецидив, выживаемость и результаты лечения. Поиск охватывал последние исследования за 10 лет.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Harry Bartelink и др. (2015 г.) изучили пациентов с полным иссечением опухоли под микроскопом по поводу инвазивного РМЖ с последующим облучением всей молочной железы 50 Гр в течение 5 недель. В другой группе использовалось бустерное облучение с повышением (16 Гр) или без повышения. Были изучены влияние возраста, статуса менопаузы, наличия обширной протоковой карциномы *in situ*, клинического размера опухоли и статуса узла. Первичной конечной точкой была общая выживаемость

в популяции, намеревающейся лечиться. В период с 24 мая 1989 г. по 25 июня 1996 г. 2657 пациентов были случайным образом распределены для того, чтобы не получать повышение дозы облучения, и 2661 пациент был случайным образом распределен для получения повышения дозы облучения. Медиана наблюдения составила 17,2 года (ДИ = 13,0–19,0). Двухлетняя общая выживаемость составила 59,7% (99% ДИ = 56,3–63,0) в группе повышения, по сравнению с 61,1% (57,6–64,3) в группе без повышения относительного риска (ОР) 1,05 (99% ДИ = 0,92–1,19,  $p = 0,323$ ). Рецидив ипсилатеральной опухоли молочной железы был первой неудачей лечения у 354 пациентов (13%) в группе без повышения, по сравнению с 237 пациентами (9%) в группе повышения, ОР 0,65 (99% ДИ = 0,52–0,81,  $p < 0,0001$ ). Совокупная частота рецидивов ипсилатеральной опухоли молочной железы за 20 лет составила 16,4% (99% ДИ = 14,1–18,8) в группе без повышения по сравнению с 12,0% (9,8–14,4) в группе повышения. Мастэктомия в качестве первого спасительного лечения рецидива ипсилатеральной опухоли молочной железы была выполнена у 279 (79%) из 354 пациентов в группе без бустинга, против 178 (75%) из 237 в группе бустинга. Совокупная частота тяжелого фиброза за 20 лет составила 1,8% (99% ДИ = 1,1–2,5) в группе без повышения, по сравнению с 5,2% (99% ДИ = 3,9–6,4) в группе повышения ( $p < 0,0001$ ). Авторы показали, что повышение дозы облучения после облучения всей молочной железы не влияет на долгосрочную общую выживаемость, но может улучшить местный контроль с наибольшим абсолютным преимуществом у молодых пациенток, хотя это увеличивает риск фиброза от умеренной до тяжелой степени. Также установлено, что дополнительной дозы облучения можно избежать у большинства пациенток старше 60 лет [1].

Julia Chen и др. (2020 г.) убедительно показали, что у пациентов с РМЖ, положительным на гормональные рецепторы на ранней стадии, двухнедельное предоперационное лечение стандартной гормональной терапией в предоперационный период предоставляет важную прогностическую информацию, которая, в свою очередь, помогает принимать решения относительно вариантов лечения. Изменения в краткосрочных конечных точках биомаркеров, таких как пролиферация клеток, измеряемая с помощью Ki-67, могут выступать в качестве суррогатных маркеров долгосрочных результатов. Парные ткани, полученные до и после исследования, без необходимости подвергать пациента дополнительной

биопсии, затем могут быть использованы для проведения трансляционных исследований с целью изучения прогностических биомаркеров и фармакодинамики. Исследователями рассматриваются полезность и проблемы методов лечения РМЖ с использованием «окна возможностей» в современной онкомаммологии [2].

Еще в 2013 г. конференция в Санкт-Галлене одобрила ряд рекомендаций по раннему лечению РМЖ. I. Gómez-Acebo и др. (2021 г.) анализировали когорту из 1152 случаев РМЖ (T3 и менее) в Испании в период с 2008 по 2018 г. Для выявления факторов были проведены модели мультиномиальной логистической регрессии, а для выяснения взаимосвязи между этой классификацией и выживаемостью использовались регрессионные модели Вейбулла. Около половины пациентов получали лечение в соответствии с рекомендациями Санкт-Галлена; 21% получали лечение сверх рекомендованного, а 33% получали меньше лечения, чем было рекомендовано. Факторами, связанными с лечением в соответствии с рекомендациями, были стадия II (отношение относительного риска [ООР] = 4,2, ДИ = 2,9–5,9), опухоль положительная либо на прогестерон (ООР = 8,1, ДИ = 4,4–14,9), либо на рецепторы эстрогена (ООР = 5,7, 3,0–11,0). Вместо этого факторами, связанными с более низкой вероятностью лечения по сравнению с рекомендациями, были возраст (ООР = 0,7 каждые 10 лет, ДИ = 0,6–0,8), низкая дифференцировка (ООР = 0,09, 0,04–0,19), положительный HER2 (ООР = 0,46, 0,26–0,81) и тройной негативный рак (ООР = 0,03, ДИ = 0,01–0,11). Пациенты, которых лечили меньше, чем было рекомендовано в Санкт-Галлене, имели рак на стадии 0 (ООР = 21,6, ДИ = 7,2–64,5), низко дифференцированный рак (ООР = 1,9, ДИ = 1,2–2,9), положительный HER2 (ООР = 3,4, ДИ = 2,4–4,9) и люминальный В-подобный подтип (ООР = 3,6, ДИ = 2,6–5,1). Женщины старше 65 лет имели более высокую вероятность того, что их будут лечить меньше, чем было рекомендовано, если у них был люминальный В-подобный, HER2 или тройной негативный рак. Лечение по рекомендациям Санкт-Галлена было связано с более молодыми женщинами и менее агрессивными формами рака [3].

Пожилые пациентки с ранней стадией РМЖ часто имеют биологию опухоли низкого риска. Однако оптимальные стратегии лечения для людей с биологией высокого риска остаются неясными. А. Mamtani и др. (2018) анализировали женщин в возрасте 80–89 лет с подтвержденным биопсией инвазивным РМЖ I–II стадии, которые были направлены на хирургическое обследо-

вание с января 2001 по декабрь 2010 г. Высокий риск был определен для больных с положительным рецептором эпидермального фактора роста человека (HER2+), тройным негативным раком (ТН) или 3-й степенью гистологической градации. Среди 178 пациентов 40 (22%) относились к группе высокого риска: 12 имели 1–2-ю степень (10 HER2+, 2 ТН); 28 имели 3-ю степень (7 HER2+, 6 ТН, 15 с положительным рецептором эстрогена (ER+)/HER2-). Группа высокого риска имела большие по размеру опухоли и чаще имела гистологию протокового рака и лимфоваскулярную инвазию, чем группа низкого риска, и с большей вероятностью подвергалась мастэктомии (18 против 5%,  $p = 0,02$ ), лучевой терапии (55 против 36%,  $p = 0,03$ ) и химиотерапии (10 против 0%,  $p = 0,002$ ). Применение эндокринной терапии было одинаковым среди пациентов с ER+ в обеих группах. Четыре пациента из группы высокого риска, получавшие химиотерапию, были HER2+ и получали схемы лечения на основе трастузумаба без каких-либо сообщений о токсичности. При медиане наблюдения 67 месяцев у 10% из группы высокого риска был отмечен рецидив. Выводы: Индивидуальная локальная и системная терапия привела к низкой частоте неудач у этих восьмидесятилетних людей с раком высокого риска при низкой заболеваемости. Современные адьювантные методы лечения следует рассматривать для пожилых женщин с раком высокого риска при отсутствии значительных сопутствующих заболеваний [4].

Частичное облучение молочной железы (ЧО) и ультра-гипофракционированное облучение всей молочной железы (УГФО) являются современными альтернативами традиционному и стандартному гипофракционированному облучению всей молочной железы (ГФО), которые сокращают лечение с 3–6 недель до 1–2 недель для отдельных пациентов. Brianna M. Jones и др. (2021 г.) считают, что частичное облучение и ускоренное ЧО могут быть доставлены с помощью внешнего лучевого излучения (3D-конформная лучевая терапия) или с модуляцией интенсивности облучения, а также интраоперационного облучения (ИОЛТ) или брахитерапии. Эти новые методы облучения обеспечивают удобство и меньшую стоимость, что в конечном итоге улучшает доступ к медицинской помощи. Во всем мире пандемия COVID-19 ускорила внедрение схем ЧО и ускоренного ЧО, а также ультра-гипофракционированных схем в рутинную практику для тщательно отобранных пациентов. Недавние долгосрочные данные рандомизированных контролируемых ис-

следований продемонстрировали, что эти методы безопасны и эффективны у подходящих пациентов, демонстрирующих эквивалентный местный рецидив, незначительную острою/позднюю токсичность и хороший косметический эффект. Частичное и ускоренное облучение должны быть ограничены однофокальной инвазивной протоковой карциномой *in situ* с размером опухоли < 2 см, четкими краями ( $\geq 2$  мм), ER+ и отрицательными узлами. На основании исследований ультра-гипофракционированное облучение молочной железы может быть безопасно применено для пациентов с отрицательным статусом лимфоузлов на ранней стадии, но еще не считается международным стандартом медицинской помощи [5].

Brigid E. Hickey и др. (2016, 2021 гг.) провели поиск в специализированном реестре Кокрейновской группы по РМЖ. Критерии отбора были следующие: рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) без смещения, в которых оценивалась консервативная хирургия плюс частичное облучение по сравнению с консервативной хирургией плюс лучевая терапия с фракционированием. Опубликованные и неопубликованные испытания имели право на участие. Авторы включили девять РКИ, в которых приняли участие 15 187 женщин с инвазивным РМЖ или протоковой карциномой *in situ* (6,3%) с однофокальными опухолями I или II степени T1-2N0-1M0 (менее 2 см или 3 см или менее), получавших терапию, сохраняющую грудь, с отрицательными границами резекции. Было обнаружено, что выживаемость без рецидивов немного снижается (на 3/1000) при использовании частичного облучения по сравнению с облучением гипофракционирования: отношение рисков (ОР) = 1,21, 95% ДИ 1,03–1,42. Косметический эффект был хуже (на 63/1000, 95% ДИ от 35 до 92 больше) при использовании частичного облучения (ОР = 1,57, 95% ДИ от 1,31 до 1,87). Общая выживаемость была одинаковой, как при частичном облучении, так и с гипофракционированием. Однако поздняя радиационная токсичность (подкожный фиброз) увеличивается на 14/1000 при частичном облучении (ОР = 5,07, 95% ДИ от 3,81 до 6,74). Авторы также обнаружили, что использование парциального облучения по сравнению с гипофракционированием практически не влияет на частоту мастэктомии (ОР = 0,98, 95% ДИ от 0,78 до 1,23) [6, 7].

В.Е. Hickey и др. (2021 г.) показали, что терапия для сохранения груди у женщин с РМЖ состоит из локального удаления опухоли (достижения четких границ)

с последующей лучевой терапией (ЛТ). Она назначается для эрадикации опухолевых клеток, которые могут остаться после операции, чтобы снизить риск локального рецидива опухоли. Большинство истинных рецидивов происходит в том же секторе, что и исходная опухоль. Лучевая терапия всей молочной железы может не защитить от развития нового первичного рака, развивающегося в других секторах молочной железы. Местная выживаемость без рецидивов оказалась хуже у женщин, получавших частичное облучение, по сравнению с облучением всей груди (ОР = 1,62, 95% ДИ = 1,11–2,35). Косметический результат оказался хуже при частичном облучении (ОР = 1,51, 95% ДИ 1,17–1,95). Общая выживаемость не отличалась. Поздняя радиационная токсичность (подкожный фиброз) оказалась более выраженной при частичном ускоренном облучении (ОР = 6,58, 95% ДИ 3,08–14,06). Однако острая кожная токсичность была реже при частичном облучении. Телеангиэктазия и радиологический жировой некроз оказались более выраженными при частичном ускоренном облучении. Поздняя токсичность кожи и боль в груди не отличались. Не было обнаружено четких доказательств разницы при сравнении двух типов облучения по результатам выживаемости. Оказалось, что местный рецидив и «первичные опухоли в других местах» (новые первичные опухоли в ипсилатеральной молочной железе) увеличиваются при частичном облучении (разница была небольшой), авторы не обнаружили доказательств ущерба для других онкологических исходов. Оказалось, что косметические результаты и некоторые поздние эффекты были хуже при использовании частичной лучевой терапии, но его применение было связано с менее острой токсичностью для кожи [8].

Akriti Nanda и др. (2021 г.) анализировали 78 нерандомизированных когортных исследований, в которых приняли участие 178 813 женщин. В целом авторы оценили риск предвзятости для каждого результата как подверженный серьезному риску предвзятости из-за путаницы; там, где исследования были скорректированы с учетом путаницы, авторы сочли их подверженными умеренному риску. Данный обзор показал, что органосохранное лечение (операция) раннего РМЖ, по сравнению с полным удалением груди практически не влияет на местный рецидив. Безрецидивная выживаемость была также примерно одинаковой, а ОР был равен 0,90 с 95% ДИ = 0,61–1,34. Об этом свидетельствовали 4 РКИ с числом участников более 7600. Однако доказательства были с очень низкой степенью досто-

верности. Метаанализ был невозможен при оценке результатов, о которых сообщили пациенты, относительно косметического результата. Но в целом органосохранное лечение способствовало благоприятному результату. Также было выявлено, что онкопластическая операция по сохранению молочной железы, по сравнению с мастэктомией с одновременной реконструкцией органа может практически не повлиять на выживаемость без местных рецидивов (OR = 1,37, 95% ДИ = 0,72–2,62) [9].

Повышение давления на ложе опухоли означает, что применяется дополнительная доза облучения, которая покрывает начальный участок опухоли. По мнению Isabelle Kindt и др. (2017 г.), обоснование усиления лучевой терапии на ложе опухоли заключается в том, что, во-первых, локальный рецидив происходит в основном в месте первичной опухоли, поскольку оставшиеся микроскопические опухолевые клетки, скорее всего, расположены там; во-вторых, радиация может устранить эти вызывающие микроскопические опухолевые клетки. Повышение дозы по-прежнему используется у женщин с высоким риском местного рецидива, но менее широко применяется у женщин с более низким риском. Причины для сомнения в этом повышении двоякие. Во-первых, повышение приводит к увеличению затрат на лечение. Во-вторых, потенциальные побочные эффекты не являются незначительными. В этом Кокрейновском обзоре авторы исследовали влияние увеличения дозы облучения на ложе опухоли на местный контроль и побочные эффекты. Авторы оценили эффекты лучевой терапии с усилением дозы на ложе опухоли после операции по сохранению молочной железы и облучения всей молочной железы для лечения раннего РМЖ. Они включили 5 рандомизированных контролируемых исследований, в которых было проанализировано в общей сложности 8325 женщин. Местный контроль, по-видимому, был лучше у женщин, получавших увеличение дозы на ложе опухоли, по сравнению с отсутствием увеличения дозы на ложе опухоли (OR = 0,64, 95% ДИ = 0,55–0,75). Это подтверждали 5 исследований (n = 8315 женщин), но доказательства были низкого качества. Общая выживаемость не различалась в двух группах – с увеличением дозы на ложе опухоли или без увеличения дозы (OR = 1,04, 95% ДИ = 0,94–1,14). Этот результат подтверждали 2 исследования, которые анализировали 6342 женщины (доказательства были среднего качества). Выживаемость без заболеваний не различалась с увеличением дозы на ложе опухоли или без этого

(OR = 0,94, 95% ДИ = 0,87–1,02: 3 исследования, 6549 женщин, доказательства низкого качества). Поздняя токсичность, оцененная с помощью оценки процента втягивания молочной железы, не различалась с увеличением дозы на ложе опухоли или без (OR = 0,38, 95% ДИ = 0,18–0,93; 2 исследования, 1526 женщин, доказательства очень низкого качества). Косметический эффект, оцененный специальной группой, был лучше (т.е. отличный или хороший, по сравнению с удовлетворительным или плохим) в группе без повышения дозы на ложе опухоли (OR = 1,41, 95% ДИ = 1,07–1,85; 2 исследования, 1116 женщин, доказательства низкого качества). Косметический эффект, оцененный врачом, не различался с увеличением дозы на ложе опухоли или без (OR = 1,58, 95% ДИ = 0,93–2,69; 2 исследования, 592 женщины, доказательства очень низкого качества). Авторы исключили два исследования из анализа местного рецидива, так как биологическая эквивалентная доза лучевой терапии для ложа опухоли была ниже, а также были включены опухоли *in situ*, или существовал высокий риск предвзятости выборочной отчетности или искажения оценки результатов, что привело к тому, что OR был равен 0,62 (95% ДИ = 0,52–0,73; 3 исследования, 6963 женщины, высококачественные доказательства). Анализ подгрупп, включающий женщин старше 40 лет, дал OR, равный 0,65 (95% ДИ = 0,53–0,81; 2 исследования, 5058 женщин, высококачественные фактические данные). Было также установлено, что сведений или данных о результатах острой токсичности, качестве жизни или затратах не было [10].

Мастэктомии с сохранением кожи и сосков являются относительно новыми консервативными хирургическими подходами к лечению РМЖ. V. Galimberti и др. (2017 г.) полагают, что при первом варианте большая часть кожи груди сохраняется для создания кармана, который облегчает немедленную реконструкцию груди с помощью имплантата или аутологичного трансплантата для достижения качественного косметического результата. Второй тип очень похож, за исключением того, что комплекс соска-ареолы также сохранен. Метаанализ показывает, что результаты эти не отличаются от результатов неконсервативных мастэктомий. Частота рецидивов приемлемо низка (0–3,7%) [11]. Также это связано с высокой удовлетворенностью пациентов и хорошей психологической адаптацией. Показанием является карцинома *in situ*, требующая мастэктомии (в том числе после неoadъювантной химиотерапии). Рекомендуется проводить эти манипуляции, когда опухоль



расположена не менее чем в 2 см от соска. Другими противопоказаниями являются микрокальцификации вблизи субареолярной области и положительные выделения из сосков. Частота осложнений аналогична таковой при других типах реконструкций после мастэктомии. Основным осложнением таких вмешательств является некроз, однако по мере накопления опыта хирурга частота снижается. Факторами, связанными с осложнениями, являются большая грудь, птоз, курение, ожирение и лучевая терапия. Поскольку разрез доступа небольшой, ткань молочной железы может остаться позади, поэтому только опытные хирурги должны выполнять эти операции в тесном сотрудничестве с пластическим хирургом [12].

### Заключение

Оказалось, что выживаемость без местных рецидивов хуже при частичном облучении, чем при полном гипофракционной лучевой терапии, однако разница была небольшой, почти у всех женщин не было местных рецидивов. Общая выживаемость была аналогична. Некоторые поздние эффекты (подкожный фиброз) могут быть более выражены при частичной лучевой терапии и его применение, вероятно, связано с худшими косметическими результатами. Ограниченность имеющихся в настоящее время данных означает, что мы не можем сделать окончательных выводов об эффективности и безопасности или способах доставки частичного облучения груди.

Терапия по сохранению груди, включающая операцию с последующим облучением всей груди и, возможно, стимуляцией ложа опухоли, является стандартным терапевтическим вариантом для женщин с раком молочной железы на ранней стадии.

В отношении локального контроля, связанного с облучением, можно сделать заключение, что с увеличением площади дозы на ложе опухоли не обнаруживается никаких доказательств пользы для других онкологических исходов, например рецидива или выживаемости. Анализ подгрупп, включающий женщин старше 40 лет, дал столь же значимые результаты. Объективный процент оценки втягивания груди в разных группах выглядит одинаковым. Очевидно, что косметический результат ухудшается при увеличении дозы на ложе опухоли, но только при измерении с помощью панели инструментов, а не оценке только врачом.

Для пациентов с ранним РМЖ, которым требуется мастэктомия, операции с сохранением соска и кожи вокруг должны быть вариантом выбора.

### Список литературы

1. Harry Bartelink, Philippe Maingon, Philip Poortmans, Caroline Weltens, Alain Fourquet, Jos Jager, Dominic Schinagel, Bing Oei, Carla Rodenhuis, Jean-Claude Horiot, Henk Struikmans, Erik Van Limbergen, Youlia Kirova, Paula Elkhuizen, Rudolf Bongartz, Raymond Miralbell, David Morgan, Jean-Bernard Dubois, Vincent Remouchamps, René-Olivier Mirimanoff, Sandra Collette, Laurence Collette, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Whole-breast irradiation with or without a boost for patients treated with breast-conserving surgery for early breast cancer: 20-year follow-up of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2015. Vol. 16 (1). P. 47–56. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71156-8.
2. Julia Chen, Neshanth Easwaralingam, Sanjay Warriar, Andrew Ong, Emma-Kate Carson, Cindy Mak, Kylie Snook, Kate Middleton, Andrew Parker, Carlo Palmieri, Andrew Spillane, G. Bruce Mann, Elgene Lim, Davendra Segara. Window of opportunity treatment in breast cancer. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 2020. Vol. 90 (1–2). P. 34–40. DOI: 10.1111/ans.15487.
3. Gómez-Acebo I., Dierssen-Sotos T., Mirones M., Pérez-Gómez B., Guevara M., Amiano P., Sala M., Molina A.J., Alonso-Molero J., Moreno V., Suarez-Calleja C., Molina-Barceló A., Alguacil J., Marcos-Gragera R., Fernández-Ortiz M., Sanz-Guadarrama O., Castaño-Vinyals G., Gil-Majuelo L., Moreno-Iribas C., Aragonés N., Kogevinas M., Pollán M., Llorca J. Adequacy of early-stage breast cancer systemic adjuvant treatment to Saint Gallen-2013 statement: the MCC-Spain study. *Scientific Report*. 2021. Vol. 8. No. 11 (1). P. 5375. DOI: 10.1038/s41598-021-84825-2.
4. Mamtani A., Gonzalez J.J., Neo D.T., Friedman R.S., Recht A., Hacker M.R., Sharma R. Treatment Strategies in Octogenarians with Early-Stage, High-Risk Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2018. Vol. 25 (6). P. 1495–1501. DOI: 10.1245/s10434-018-6350-8.
5. Brianna M. Jones, Sheryl Green. Modern radiation techniques in early stage breast cancer for the breast radiologist. *Clinical Imaging*. 2021. Vol. 80. P. 19–25. DOI: 10.1016/j.clinimag.2021.06.035.
6. Brigid E. Hickey, Margot Lehman. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database. Systematic Review*. 2021. Vol. 30. No. 8 (8): CD007077. DOI: 10.1002/14651858.
7. Brigid E. Hickey, Margot Lehman, Daniel P. Francis, Adrienne M. See. Partial breast irradiation for early breast cancer. *Cochrane Database Systematic Review*. 2016. Vol. 18. No. 7 (7). CD007077. DOI: 10.1002/14651858.
8. Hickey B.E., Lehman M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Systematic Review*. 2021. Vol. 30. No. 8 (8): CD007077. DOI: 10.1002/14651858.CD007077.
9. Akriti Nanda, Jesse Hu, Sarah Hodgkinson, Sanah Ali, Richard Rainsbury, Pankaj G. Roy. Oncoplastic breast-conserving surgery for women with primary breast cancer. *Cochrane Database Systematic Review*. 2021. vol. 29. no.10 (10):CD013658. DOI: 10.1002/14651858.
10. Isabelle Kindts, Annouschka Laenen, Tom Depuydt, Caroline Weltens. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Systematic Review*. 2017. Vol. 6. No.11 (11): CD011987. DOI: 10.1002/14651858.
11. Galimberti V., Vicini E., Corso G., Morigi C., Fontana S., Sacchini V., Veronesi P. Nipple-sparing and skin-sparing mastectomy: Review of aims, oncological safety and contraindications. *Breast*. 2017. Vol. 34. Suppl 1. P. 82–84. DOI: 10.1016/j.breast.2017.06.034.
12. Van Bommel A., Spronk P., Mureau M., Siesling S., Smorenburg C., Tollenaar R., Vrancken Peeters M.J., van Dalen T. Breast-Contour-Preserving Procedure as a Multidisciplinary Parameter of Esthetic Outcome in Breast Cancer Treatment in The Netherlands. *Annals of Surgical Oncology*. 2019. Vol. 26 (6). P. 1704–1711. DOI: 10.1245/s10434-019-07265-3.

УДК 614.2:616.21:616.28

## ОБРАЩАЕМОСТЬ ОТОЛАРИНГОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ К СУРДОЛОГУ ОШСКОЙ ОБЛАСТИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

Маманов М.А.

*Ошский государственный университет, Ош, e-mail: marlenmamanov@gmail.com*

Основными факторами роста отоларингологических заболеваний являются поздняя обращаемость за специализированной медицинской помощью, низкое качество предоставляемых услуг в первичном звене здравоохранения, низкая доступность высококвалифицированной отоларингологической помощи. По прогнозам, к 2050 г. почти 2,5 млрд чел. будут иметь ту или иную степень потери слуха и по меньшей мере 700 млн чел. потребуются восстановление слуха. Нами изучена обращаемость к сурдологу и частота распространенности болезней органов слуха. В целом к сурдологу Ошской области за период с 2016 по 2020 г. обратилось 11965 пациентов. В динамике в 2019 г. наблюдается снижение числа обратившихся на 24,6% и в 2020 г. на 21,9%. Обращает на себя внимание, что наибольший удельный вес составили пациенты женского пола и наиболее трудоспособного возраста 20–59 лет. В целом выявлена наибольшая обращаемость к сурдологу пациентов Ошской области во все годы. При достаточно высокой частоте пациентов с Кара-Суйского и Узгенского районов Ошской области отмечалась волнообразная динамика. Среди обратившихся довольно-таки значительна была частота пациентов с Джалал-Абадской и Баткенской областей, а также из г. Ош. Выявлена высокая обращаемость к сурдологу в период с 2016 по 2018 г. по поводу хронических отитов, адгезивного отита среднего уха, тубоотитов и тугоухости, в 2019–2020 гг. – хронических отитов, адгезивного отита среднего уха, тубоотитов. В практическом здравоохранении крайне важно раннее выявление пациентов с болезнями уха и сосцевидного отростка с большой вероятностью возникновения осложнений течения болезни. С этой целью актуально использование скрининга в первичной оценке слуха.

**Ключевые слова:** болезнь Меньера, глухота, отит, отоларинголог, сурдолог, тугоухость

## REFERRAL OF OTOLARYNGOLOGICAL PATIENTS TO A SURDOLOGIST OF THE OSH REGION OF THE KYRGYZ REPUBLIC

Mamanov M.A.

*Osh State University, Osh, e-mail: marlenmamanov@gmail.com*

The main factors of the growth of otolaryngological diseases are the late access to specialized medical care, the low quality of services provided in the primary healthcare sector, and the low availability of highly qualified otolaryngological care. Almost 2.5 billion people are projected to have some degree of hearing loss by 2050, and at least 700 million will need hearing recovery. We studied the appeal to a surdologist and the frequency of prevalence of hearing diseases. In general, 11965 patients turned to a surdologist in the Osh region for the period from 2016 to 2020. In dynamics, since 2019, there has been a decrease in the number of applicants by -24.6% and in 2020 by -21.9%. It is also noteworthy that the largest proportion was made up of female patients and the most able-bodied age 20–59 years. In general, the greatest appeal to the surdologist of patients from the Osh region in all years was revealed. With a fairly high frequency of patients from the Kara-Sui and Uzgen districts of the Osh region, undulating dynamics were noted. Among the applicants, the frequency of patients with the Jalal-Abad and Batken regions, as well as the city of Osh, was quite significant. High appeal to a surdologist was revealed in the period from 2016 to 2018 for chronic otitis, adhesive otitis of the middle ear, tubotitis and hearing loss, in 2019–2020 – chronic otitis, adhesive otitis of the middle ear, tubotitis. In practical healthcare, early detection of patients with diseases of the ear and mastoid process is extremely important with a high probability of complications of the course of the disease. To this end, the use of screening in primary hearing assessment is relevant.

**Keywords:** Meniere's disease, deafness, otitis, otolaryngologist, surdologist, hearing loss

Рост хронической заболеваемости ЛОР-органов у населения обусловлен сочетанием действия экологических, медицинских, социальных факторов [1].

При этом основными факторами роста ЛОР-заболеваний среди населения являются поздняя обращаемость за специализированной медицинской помощью, низкое качество предоставляемых ЛОР-услуг в первичном звене здравоохранения, низкая доступность высококвалифицированной отоларингологической помощи [2].

Многих причин, которые приводят к потере слуха, можно избежать с помощью стратегий общественного здравоохранения и клинических вмешательств, осуществля-

емых на протяжении всей жизни. Профилактика потери слуха важна на протяжении всей жизни, от внутриутробного и перинатального периодов до пожилого возраста. У детей почти 60% потери слуха вызваны предотвратимыми причинами, поэтому крайне важным является раннее выявление потери слуха и заболеваний уха.

По прогнозам, к 2050 г. почти 2,5 млрд чел. будут иметь ту или иную степень потери слуха и по меньшей мере 700 млн чел. потребуются восстановление слуха [3].

Основными причинами потери слуха и глухоты в детстве и юности являются хронические инфекции уха, скопление жидкости в ухе и другие инфекции, в зрелом

и пожилым возрасте – хронические болезни, отосклероз, внезапная сенсоневральная тугоухость и т.д. [3, 4].

Активное выявление ЛОР-патологии и выделение групп повышенного риска с учетом тенденций медико-демографических процессов являются наиболее приоритетными направлениями оптимизации отоларингологической помощи в регионе [4].

Цель исследования – изучение обращаемости к сурдологу и оценка частоты распространенности болезней органов слуха.

#### Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ обращаемости к сурдологу отоларингологических больных Ошской области за период с 2016 по 2020 г. по данным медицинской документации (форма 39). Число наблюдений составило 11965 пациентов. Использованы ретроспективный, статистический методы.

#### Результаты исследования и их обсуждение

В целом к сурдологу Ошской области за период с 2016 по 2020 г. обратилось 11965 пациентов с различными жалобами. В динамике в 2019 г. наблюдается снижение числа обратившихся на 24,6% и в 2020 г. на 21,9%. Обращает на себя внимание, что наибольший удельный вес составляли пациенты возрастных групп 20–29 лет, 30–39 лет и 50–59 лет, то есть наиболее трудоспособного возраста. Среди обратившихся преобладали пациенты женского пола во все годы, составляя довольно-таки высокий удельный вес – от 58,9% до 64,0%.

Наибольшая обращаемость к сурдологу отмечалась у пациентов Ошской области в целом во все годы (табл. 1).

В 2016 г. обратилось 188,7±3,8 пациентов, их число снизилось в 2017 г. до 139,6±3,2 пациентов на 26,0%,  $p < 0,001$ , 2018 г. (159,4±3,4) прирост составил 14,1%,  $p < 0,001$ , в 2019 (118,8±2,9),  $p < 0,001$ , и 2020 г. (89,5±2,5),  $p < 0,001$ , убыль была на 25,4% и 24,6% соответственно.

Выявлено наиболее частое обращение пациентов из Кара-Суйского и Узгенского районов Ошской области. При достаточно высокой частоте как во все годы, так и в 2016 г. (79,0±2,4) наблюдался период снижения в 2017 г. (61,0±2,1) на 22,7%,  $p < 0,001$ , увеличения в 2018 г. (72,7±2,3) на 19,1%,  $p < 0,001$ , снижения в 2019 г. (60,2±2,1),  $p < 0,001$ , и 2020 г. (46,3±1,8),  $p < 0,001$ , на 17,1% и 23,0% соответственно.

Число обращений пациентов из Узгенского района снизилось с 27,8±1,4 в 2016 г. до 21,6±1,2 случаев в 2017 г., убыль в динамике на 22,3%,  $p < 0,001$ , прирост в

2018 г. (26,1±1,4) на 20,8%,  $p < 0,01$ , снижение в 2019 г. (19,4±1,1) на 25,6%,  $p < 0,001$ , и 2020 г. (14,3±1,0) на 26,2%,  $p < 0,001$ .

Среди обратившихся встречались пациенты из Джалал-Абадской области с 14,0±1,0 случаев в 2016 г. до 5,0±0,6 случаев в 2020 г.,  $p < 0,001$ , Баткенской области с 11,3±0,9 до 6,0±0,6 случаев,  $p < 0,001$ .

Выявлена высокая частота пациентов из г. Ош (36,8±1,7 и 15,3±1,0),  $p < 0,001$ . Пациенты с других регионов составили незначительную часть.

Основной проблемой современной оториноларингологии являются хронические гнойные средние отиты. Поздняя диагностика и несвоевременность проведения лечения данной патологии приводит к потере слуха. В структуре заболеваемости ЛОР-органов хронические средние отиты и их осложнения занимают ведущее третье место, а средняя частота распространенности у взрослого населения составляет 20–25% [5].

Во все годы наблюдалась высокая обращаемость пациентов с воспалительными заболеваниями уха. Наибольшую частоту составили хронические отиты с характерной тенденцией снижения в динамике (табл. 2). В 2016 г. обратилось по поводу хронических отитов 64,4±2,2 пациентов, в 2017 г. (40,2±1,7) отмечалось снижение числа обратившихся на 37,5%,  $p < 0,001$ , на 30,5% в 2018 г. (52,5±1,9),  $p < 0,001$ , на 43,2% в 2019 г. (29,8±1,4),  $p < 0,001$ , и на 28,5% в 2020 г. (21,3±1,2),  $p < 0,001$ .

Адгезивный отит среднего уха, характеризующийся воспалительным процессом в барабанной полости и приводящий к снижению слуха, встречался довольно-таки высокой частотой, но при этом с волнообразной динамикой. Так, убыль обратившихся пациентов наблюдалась в 2017 г. (14,9±1,0) на 64,6% и 2019 г. (11,2±0,9) на 29,1%,  $p < 0,01$ , а прирост в 2018 г. (15,8±1,0) на 6,0% и 2020 г. (17,1±1,1) на 52,6%,  $p > 0,05$ .

У обратившихся с острыми отитами выявлена аналогичная ситуация с характерной волнообразной динамикой. Снижение в 2017 г. (5,2±0,6) на 31,5%, 2019 г. (6,7±0,7) на 24,7%,  $p > 0,05$ , прирост в 2018 г. (8,9±0,8) на 71,5%, 2020 г. (8,6±0,7) на 28,3%,  $p > 0,05$ .

Примечательна высокая обращаемость населения Ошской области к сурдологу по поводу тубоотитов. В 2016 (36,6±1,6), 2017 (34,2±1,6) с тубоотитами обращались почти с одинаковой частотой, но с незначительной убылью на 6,5%,  $p > 0,05$ , далее идет рост до 45,6±1,8 случаев в 2018 г. с приростом на 33,3%,  $p < 0,001$ , в последующем обращаемость снижалась в 2019 г. (31,1±1,5),  $p < 0,001$ , и 2020 г. (16,5±1,0),  $p < 0,001$ , на 31,7% и 46,9% соответственно.

Таблица 1

Обращаемость к сурдологу по месту проживания

Регион	Годы											
	2016		2017		2018		2019		2020			
	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m
Джалал-Абадская область	179	14,0±1,0	158	12,1±0,9	152	11,4±0,9	71	5,2±0,6	69	5,0±0,6		
Баткенская область	144	11,3±0,9	72	5,5±0,6	130	9,7±0,8	116	8,5±0,7	83	6,0±0,6		
г. Ош	469	36,8±1,7	320	24,6±1,3	326	24,5±1,3	256	18,8±1,1	212	15,3±1,0		
Другие	–	–	6	0,4±0,1	7	0,5±0,2	5	0,3±0,1	7	0,5±0,1		
Ошская область												
Всего по районам	<b>2873</b>	<b>225,5±3,2</b>	<b>1816</b>	<b>139,6±3,2</b>	<b>2118</b>	<b>159,4±3,4</b>	<b>1610</b>	<b>118,8±2,9</b>	<b>1235</b>	<b>89,5±2,5</b>		
Алайский район	211	16,5±1,1	156	12,0±0,9	213	16,0±1,0	143	10,5±0,8	120	8,7±0,7		
Чон-Алайский район	94	7,3±0,7	50	3,8±0,5	74	5,5±0,6	54	4,0±0,5	35	2,5±0,4		
Араванский район	370	29,0±1,5	308	23,6±1,3	229	17,2±1,1	97	7,1±0,7	82	5,9±0,6		
Кара-Суйский район	1006	79,0±2,4	794	61,0±2,1	966	72,7±2,3	816	60,2±2,1	640	46,3±1,8		
Кара-Кульджинский район	150	11,7±0,9	73	5,6±0,6	119	8,9±0,8	101	7,4±2,3	79	5,7±0,6		
Ноокатский район	218	17,1±1,1	153	11,7±0,9	170	12,8±0,9	136	10,0±0,8	81	5,8±0,6		
Узгенский район	355	27,8±1,4	282	21,6±1,2	347	26,1±1,4	263	19,4±1,1	198	14,3±1,0		
Итого	<b>3196</b>	<b>250,9±4,4</b>	<b>2372</b>	<b>182,3±3,7</b>	<b>2733</b>	<b>205,8±3,9</b>	<b>2058</b>	<b>151,8±3,3</b>	<b>1606</b>	<b>116,3±2,9</b>		

Примечание: n – число наблюдений (абсолютное число), P±m – интенсиный показатель и ошибка репрезентативности.

Таблица 2

Обращаемость к сурдологу в Омской области на 100 000 населения

Нозология	Годы											
	2016 (n = 3196)		2017 (n = 2372)		2018 (n = 2733)		2019 (n = 2058)		2020 (n = 1606)			
	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m	n	P±m
Хронический отит (мезотимпанит)	821	64,4±2,2	523	40,2±1,7	698	52,5±1,9	404	29,8±1,4	295	21,3±1,2		
Адгезивный отит среднего уха	537	42,1±1,8	194	14,9±1,0	211	15,8±1,0	152	11,2±0,9	236	17,1±1,1		
Острые отиты	97	7,6±0,7	68	5,2±0,6	119	8,9±0,8	92	6,7±0,7	120	8,6±0,7		
Тубоотиты	467	36,6±1,6	445	34,2±1,6	606	45,6±1,8	422	31,1±1,5	228	16,5±1,0		
Кохлеарный отит	115	9,0±0,8	86	6,6±0,7	66	4,9±0,6	89	6,5±0,6	140	10,1±0,8		
Тугоухость	374	29,3±1,5	524	40,3±1,7	338	25,4±1,3	28	2,0±0,3	54	4,4±0,5		
– кондуктивная	218	17,1±1,1	352	27,0±1,4	186	14,0±1,0	11	0,8±0,2	19	0,6±0,2		
– нейросенсорная	24	1,8±0,3	20	1,5±0,3	110	8,2±0,7	9	0,6±0,2	12	0,1±0,08		
– смешанная	132	10,3±0,8	152	11,6±0,9	42	3,1±0,4	8	0,5±0,1	23	0,2±0,1		
Пресбиакузис (старческая тугоухость)	88	6,9±0,7	68	5,2±0,6	65	4,8±0,5	47	3,4±0,5	27	1,9±0,3		
Глухота	20	1,5±0,3	14	1,0±0,2	8	0,6±0,2	17	1,2±0,2	7	0,5±0,1		
– врожденная	14	1,1±0,2	11	0,8±0,2	8	0,6±0,2	17	1,2±0,2	7	0,5±0,1		
Врожденная глухонемота	23	1,8±0,3	35	2,6±0,4	39	2,9±0,4	28	2,0±0,3	15	1,0±0,2		
Болезнь Меньера	21	1,6±0,3	9	0,7±0,2	12	0,9±0,2	16	1,1±0,2	–	–		
Вазомоторный ринит	81	6,3±0,7	73	5,6±0,6	23	1,7±0,3	51	3,7±0,5	6	0,4±0,1		
Риносинусит	156	12,2±0,9	87	6,6±0,7	86	6,4±0,6	98	7,2±0,7	3	0,2±0,1		
Отомикоз	148	11,6±0,9	122	9,3±0,8	103	7,7±0,7	97	7,1±0,7	118	8,5±0,7		
Отосклероз	118	9,2±0,8	75	5,7±0,6	98	7,3±0,7	60	4,4±0,5	23	1,6±0,3		
Синдром позвоночной артерии	255	20,0±1,2	48	3,6±0,5	33	2,4±0,4	19	1,4±0,3	–	–		
Шум сосудистого генеза	36	2,8±0,4	10	0,7±0,2	48	3,6±0,5	25	1,8±0,3	23	1,6±0,3		
Другие	181	14,2±1,0	125	9,6±0,8	330	24,8±1,3	233	17,1±1,1	152	11,0±0,8		
Лор-органы без патологии	98	7,6±0,7	8	0,6±0,2	16	1,2±0,3	185	13,6±1,0	191	13,8±0,9		

Обращаемость населения Ошской области с кохлеарным невритом имела тенденцию убавиться с  $9,0 \pm 0,8$  в 2016 г. до  $6,6 \pm 0,7$  в 2017 году,  $p < 0,01$ , на 26,6%, снижение в 2018 г. ( $4,9 \pm 0,6$ ) было на 25,7%. Рост числа обращений по поводу воспалительного заболевания нерва, расположенного в области внутреннего уха, отмечался в 2019 г. ( $6,5 \pm 0,6$ ),  $p < 0,05$ , и 2020 г. ( $10,1 \pm 0,8$ ),  $p < 0,001$ , на 32,6% и 55,3% соответственно.

Нами установлено, что в период с 2016 по 2018 г. наблюдалась высокая обращаемость по поводу тугоухости, а в последующие годы отмечалось резкое снижение.

В 2017 г. ( $40,3 \pm 1,7$ ) по сравнению с 2016 г. ( $29,3 \pm 1,5$ ) увеличение пациентов с тугоухостью в динамике составило 37,5%,  $p < 0,001$ . В 2018 г. ( $25,4 \pm 1,3$ ) при высокой частоте обращаемости снижение было на 36,9%,  $p < 0,001$ , резкое уменьшение обращаемости пациентов с тугоухостью в 2019 г. ( $2,0 \pm 0,3$ ) было на 92,1%,  $p < 0,001$ , 2020 г. ( $3,9 \pm 0,5$ ) незначительный прирост на +95,0%.

В 2016 г. среди обратившихся с тугоухостью преобладали пациенты с кондуктивной ( $17,1 \pm 1,1$ ) и смешанной тугоухостью ( $10,3 \pm 0,8$ ),  $p < 0,001$ , нейросенсорная встречалась в  $1,9 \pm 0,3$  случаях,  $p < 0,001$ . Аналогично было и в 2017 г., в  $27,1 \pm 1,4$  случаях кондуктивная,  $11,7 \pm 0,9$  случаях смешанная,  $p < 0,001$ , и  $1,5 \pm 0,3$  случаях нейросенсорная тугоухость,  $p < 0,001$ . В 2018 г. преимущественно обратились пациенты с кондуктивной тугоухостью ( $14,0 \pm 1,0$ ), нейросенсорной тугоухостью ( $8,3 \pm 0,7$ ),  $p < 0,001$ , и  $3,1 \pm 0,4$  случаях со смешанной тугоухостью,  $p < 0,001$ . Такое положение было и в 2019 г. ( $0,8 \pm 0,2$ ;  $0,7 \pm 0,2$ ,  $p > 0,05$ ,  $0,5 \pm 0,1$ ,  $p > 0,05$ ). В 2020 г. пациенты больше обращались со смешанной тугоухостью ( $1,6 \pm 0,3$ ), чем кондуктивной ( $1,4 \pm 0,5$ ),  $p > 0,05$ , и нейросенсорной тугоухостью ( $0,9 \pm 0,2$ ),  $p > 0,05$ .

С каждым годом снижаются случаи обратившихся с пресбиакузисом. В 2017 г. ( $5,2 \pm 0,6$ ) снижение пациентов, которые обратились со старческой тугоухостью, по сравнению с 2016 г. ( $6,9 \pm 0,7$ ),  $p > 0,05$ , было на 24,6%. В 2018 г. ( $4,8 \pm 0,5$ ) убыль составила 7,6%,  $p > 0,05$ , 2019 г. ( $3,4 \pm 0,5$ ) на 29,1%,  $p < 0,05$ , 2020 г. ( $1,9 \pm 0,3$ ) на 44,1%,  $p < 0,001$ .

Число случаев обратившихся пациентов с глухотой снизилось в 2017 г. ( $1,0 \pm 0,2$ ) по сравнению с 2016 г. ( $1,5 \pm 0,3$ ) на 33,3%,  $p > 0,05$ , 2018 г. ( $0,6 \pm 0,2$ ) на 40,0%,  $p < 0,05$ , увеличение в 2019 г. ( $1,2 \pm 0,2$ ) на 100,0%, и вновь снижение в 2020 г. ( $0,5 \pm 0,1$ ) на 58,3%,  $p < 0,001$ . Из общего числа пациентов с глухотой врожденной была глухота

в 2016 г. у 70,0%, в 2017 г. у 78,5% обратившихся, а в последующие годы все случаи обратившихся были с врожденной глухотой. Увеличение пациентов с врожденной глухонемой, которые обратились к сурдологу, отмечалось в 2017 г. ( $2,6 \pm 0,4$ ), больше, чем в 2016 г. ( $1,8 \pm 0,3$ ) на 44,4%,  $p > 0,05$ , и 2018 г. ( $2,9 \pm 0,4$ ) на 11,5%,  $p > 0,05$ , снижение в 2019 г. ( $2,0 \pm 0,3$ ) на 31,0%,  $p > 0,05$ , и снова прирост в 2020 г. ( $1,0 \pm 0,2$ ) на 50,0%,  $p < 0,001$ .

С болезнью Меньера к сурдологу обратилось в 2016 г.  $1,6 \pm 0,3$  пациента, в 2017 г. ( $0,7 \pm 0,2$ ) наблюдалось снижение на 56,2%,  $p < 0,001$ , в 2018 г. ( $0,9 \pm 0,2$ ),  $p > 0,05$ , и 2019 г. ( $1,1 \pm 0,2$ ),  $p > 0,05$ , наблюдался прирост на 28,7% и 22,2% соответственно. В 2020 г. не было ни одного случая.

В исследуемый период наибольшее число случаев обратившихся с вазомоторным ринитом отмечалось в 2016 г. ( $6,3 \pm 0,7$ ), 2017 г. наблюдалось снижение до  $5,6 \pm 0,6$  случаев, на 11,1%,  $p > 0,05$ , убыль 2018 г. ( $1,7 \pm 0,3$ ) составила на 69,6%,  $p < 0,001$ , в дальнейшем рост в 2019 г. ( $3,7 \pm 0,5$ ) был на 117,6%,  $p < 0,001$ , и убыль в 2020 г. ( $0,4 \pm 0,1$ ) на 89,1%,  $p < 0,001$ .

Число пациентов с риносинуситом составило в 2016 г.  $12,2 \pm 0,9$  случаев, в 2017 г. ( $6,6 \pm 0,7$ ) убыль была на 45,9%,  $p < 0,001$ , 2018 г. ( $6,4 \pm 0,6$ ) на 3,0%, незначительный прирост в 2019 г. ( $7,2 \pm 0,7$ ) на 12,5%,  $p > 0,05$ , снижение в 2020 г. ( $0,2 \pm 0,1$ ) на 97,2%,  $p < 0,001$ .

По поводу отомикоза в 2016 г. обратилось  $11,6 \pm 0,9$  пациентов, 2017 г.  $9,3 \pm 0,8$  пациентов, снижение наблюдалось на 19,8%,  $p > 0,05$ , дальнейшее снижение в 2018 г. ( $7,7 \pm 0,7$ ) на 17,2%,  $p > 0,05$ , и 2019 г. ( $7,1 \pm 0,7$ ) на 7,7%,  $p > 0,05$ , прирост в 2020 г. ( $8,5 \pm 0,7$ ) на 19,7%,  $p > 0,05$ .

Одной из причин тугоухости является отосклероз, вызывающий поражение слуховой функции. Частота обращений пациентов с отосклерозом в 2016 г. составила  $9,2 \pm 0,8$  случаев, 2017 г. наблюдалось снижение до  $5,7 \pm 0,6$  случаев на 38,0% по темпу убыли,  $p < 0,001$ . В 2018 г. обращаемость ( $7,3 \pm 0,7$ ) увеличилась на 28,0%,  $p > 0,05$ . В последующем обращаемость снизилась на 39,7% в 2019 г. ( $4,4 \pm 0,5$ ),  $p < 0,001$ , 2020 г. ( $1,6 \pm 0,3$ ) на 63,6%,  $p < 0,001$ .

В 2016 г. наблюдалась высокая частота обратившихся по поводу синдрома позвоночной артерии ( $20,0 \pm 1,2$ ), в последующие годы она сменилась снижением. Так, отмечалась убыль на 82,0% в 2017 г. ( $3,6 \pm 0,5$ ),  $p < 0,001$ , на 33,3% в 2018 г. ( $2,4 \pm 0,4$ ),  $p < 0,05$ , на 41,6% в 2019 г. ( $1,4 \pm 0,3$ ),  $p < 0,001$ .

Шум сосудистого генеза в 2016 г. беспокоил  $2,8 \pm 0,4$  пациентов, 2017 г. ( $0,7 \pm 0,2$ ) их

число снизилось на 75,0%,  $p < 0,001$ , прирост пациентов в 2018 г. ( $3,6 \pm 0,5$ ) был на 414,2%, убыль в 2019 г. ( $1,8 \pm 0,3$ ) на 50,0%,  $p < 0,001$ , и 2020 г. ( $1,6 \pm 0,3$ ) на 11,1%,  $p > 0,05$ .

Частота пациентов без патологии ЛОР-органов в 2016 г. составила  $7,6 \pm 0,7$  случаев, в 2017 г. их число резко снизилось до  $0,6 \pm 0,2$  случаев на 92,1%,  $p < 0,001$ , при этом незначительное увеличение в 2018 г. ( $1,2 \pm 0,3$ ) на 100,0%,  $p < 0,05$ , сменилось резким увеличением в 2019 г. ( $10,9 \pm 0,8$ ),  $p < 0,001$ , и 2020 г. ( $13,8 \pm 0,9$ ),  $p > 0,05$ , на 808,3% и 26,6% соответственно.

### Заключение

Таким образом, высокая обращаемость к сурдологу в период с 2016 по 2018 г. наблюдалась по поводу хронических отитов, адгезивного отита среднего уха, тубоотитов и тугоухости, в 2019–2020 гг. – хронических отитов, адгезивного отита среднего уха, тубоотитов.

Снижение болезней уха и сосцевидного отростка в г. Ош, возможно, связано с отсутствием специалистов отоларингологов и низкой диагностикой на первичном уровне системы здравоохранения. Также, с отсутствием врачей-оториноларингологов не только в регионах, но и в отдельных сельских районах. В практическом здравоохранении крайне важно раннее выявление пациентов с болезнями уха и сосцевидного отростка с большой вероятностью возникновения осложнений течения болезни при ее несвоевременной диагностике и позднем проведении лечения [6].

Оценка значимости и качества существующих методов скрининга диагностики слуха, включая мобильные приложения, показала актуальность использования скрининга в первичной оценке слуха. Развитие современных интернет-технологий, телемедицины и IT-направлений определяет приоритетность мобильных технологий для скрининга слуха. В настоящее время применение мобильных приложений, мобильного скрининга слуха, доступно, экономически обоснованно, перспективно по обеспечению качественной и доступной медицинской помощи населения, с маршрутизацией потока пациентов на реабилитацию [7–9].

Анализ показателей заболеваемости, являющихся причиной обращения к сурдологу, обосновывает приоритетность болезней уха и сосцевидного отростка, как наиболее социально значимого фактора растущей инвалидизации населения по состоянию слуха, значительно снижающему качество жизни пациентов. Как видно, из проведенного исследования, к сурдологу обращаются с различной отоларингологической патологией. Данные исследования важно учитывать при планировании своевременного выявления, а также обследования взрослого населения с нарушениями слуха при обращении к врачу оториноларингологу-сурдологу, врачам общей практики, что позволит сохранить трудоспособность и их социальную активность.

### Список литературы

1. Казаковцев В.П., Куликова О.М., Ляпин В.А. Оценка влияния факторов на хроническую заболеваемость лор-органов в крупном промышленном городе // Научное обозрение. Медицинские науки. 2014. № 1. С. 135–136.
2. Дайхес Н.А., Карнеева О.В., Ким И.А., Савельев С.В., Серебрякова И.Ю. Состояние оториноларингологической службы Российской Федерации // Российская оториноларингология. 2019. № 100 (3). С. 9–16.
3. World Health Organization. Deafness and hearing loss. 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss> (дата обращения: 18.03.2022).
4. Владимирова Т.Ю., Булгакова С.В., Захарова Н.О., Барышевская Л.А., Попов М.Н., Куренков А.В. Структура оториноларингологической заболеваемости и коморбидных состояний у пациентов старшей возрастной группы // Российская оториноларингология. 2017. № 4 (89). С. 25–31.
5. Владимирова Т.Ю., Булгакова С.В., Захарова Н.О., Барышевская Л.А., Попов М.Н., Куренков А.В. Структура оториноларингологической заболеваемости и коморбидных состояний у пациентов старшей возрастной группы // Российская оториноларингология. 2017. № 4 (89). С. 25–31.
6. Насыров В.А., Бейшенбаев Б.Э. Прогнозирование уровня заболеваемости болезнями уха и сосцевидного отростка в Кыргызской Республике // Бюллетень науки и практики. 2021. Т. 7. № 1. С. 118–123.
7. Владимирова Т.Ю., Айзенштадт Л.В., Давыдкин-Гогель М.М. Новый подход к первичной оценке слуха // Саратовский научно-медицинский журнал. 2020. Т. 16. № 3. С. 714–717.
8. Владимирова Т.Ю., Айзенштадт Л.В. Мобильные решения в оценке слуха // Вестник оториноларингологии. 2021. Т. 86. № 2. С. 4–9.
9. Владимирова Т.Ю., Куренков А.В., Айзенштадт Л.В. Обзор современных решений в области мобильного скрининга слуха (обзор литературы) // Аспирантский вестник Поволжья. 2019. № 5–6. С. 49–53.

УДК 614.2:617.7

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БОЛЕЗНЕЙ ГЛАЗА И ЕГО ПРИДАТКОВ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

<sup>1</sup>Оморова Г.К., <sup>2</sup>Болбачан К.Н.

<sup>1</sup>Международная высшая школа медицины, Бишкек, e-mail: gomorova@gmail.com;

<sup>2</sup>МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: bolbachan\_kirill.1911@mail.ru

Заблеваемость глаз и придаточного аппарата характеризуется быстрыми темпами роста. Отсутствие данных о тенденции заболеваемости населения офтальмологической патологией делает затруднительным принятие управленческих решений по ее снижению. По Кыргызской Республике выявлена тенденция роста заболеваемости катарактой, глаукомы, близорукости и снижения случаев слепоты у взрослых, подростков и детей до 14 лет в 2019 г. Наблюдалось увеличение показателей деятельности офтальмологических коек среди взрослых и подростков, за исключением числа детских коек. В стационарах республики отмечался рост пролеченных взрослых больных с патологией глаза и его придатков с 2016 по 2017 г. В частности, выявлено увеличение числа пролеченных больных с глаукомой в 2016, 2018 и 2019 гг. и катарактой в 2017 г. Среди подростков наблюдался резкий подъем пролеченных, как в целом с болезнями глаза и его придатков, так и с глаукомой и катарактой в 2018 г. Среди детей наблюдалось в целом увеличение пролеченных с болезнями глаза и его придатков в 2016 и 2017 гг., резкий подъем пролеченных случаев глаукомы и катаракт в 2018 и 2019 гг. Необходимо улучшение качества диагностики заболеваний глаза и его придатков, организация диспансеризаций, проведение профилактических мер с использованием средств массовой информации.

**Ключевые слова:** близорукость, болезни глаза и его придаточного аппарата, глаукома, заболеваемость, катаракта, слепота

## PREVALENCE OF DISEASES OF THE EYE AND ITS APPENDAGES IN THE KYRGYZ REPUBLIC

<sup>1</sup>Omorova G.K., <sup>2</sup>Bolbachan K.N.

<sup>1</sup>International Higher School of Medicine, Bishkek, e-mail: gomorova@gmail.com;

<sup>2</sup>ISTC "Eye Microsurgery" named after Academician S.N. Fedorov" Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: bolbachan\_kirill.1911@mail.ru

The incidence of eye and accessory apparatus is characterized by a rapid growth rate, a high level of disability of the population, and causes significant economic damage among the young population. The lack of complete information on the incidence of ophthalmic pathology and its dynamics makes it difficult to make managerial decisions to reduce it. In the Kyrgyz Republic, an increasing trend in the incidence of cataracts, glaucoma, myopia and a decrease in cases of blindness in adults, adolescents and children under 14 years of age in 2019 has been revealed. There was an increase in the activity of ophthalmic beds among adults and adolescents, with the exception of the number of children's beds. In hospitals of the republic there was an increase in treated adult patients with eye pathology and its appendages from 2016 to 2017. In particular, an increase in the number of treated patients with glaucoma in 2016, 2018 and 2019 and cataracts in 2017 was revealed. Among adolescents, there was a sharp rise in the treated, both in general with diseases of the eyes and its appendages, and with glaucoma and cataracts in 2018. Among children, there was an overall increase in eye-treated and appendages in 2016 and 2017, a sharp rise in treated cases with glaucoma, and cataract in 2018 and 2019. It is necessary to improve the quality of diagnosis of eye diseases and their appendages, organize medical examinations, carry out preventive measures using the media among the population.

**Keywords:** myopia, eye diseases and its appendage apparatus, glaucoma, morbidity, cataract, blindness

Болезни глаза и его придатков являются одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения, так как приводят в значительном числе случаев к слепоте [1–3]. При этом наблюдается тенденция роста глазной патологии у детей и подростков [4].

Заблеваемость глаза и его придаточного аппарата характеризуется быстрыми темпами роста, высоким уровнем инвалидизации взрослого и детского населения, наносит значительный экономический ущерб из-за стойкой утраты трудоспособности среди молодого населения [3, 5, 6]. Отсутствие данных о тенденции заболеваемости населе-

ния офтальмологической патологией делает затруднительным принятие управленческих решений по ее снижению [7].

Цель исследования – на основе анализа заболеваемости глаза и его придатков определить тенденции распространенности среди различных групп населения.

### Материалы и методы исследования

Использованы статистические данные Центра электронного здравоохранения Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Изучена динамика распространенности болезней глаза и его придатков в различных возрастных группах. Про-



анализирована длительность пребывания больных с глазной патологией в стационарах. Использован статистический метод исследования.

### Результаты исследования и их обсуждение

В общем, характеризуя динамику распространенности болезней глаза и его придатков среди взрослых и подростков, по республике в период с 2015 по 2019 г. следует отметить тенденцию роста в 2017 (2782,4‰) и 2018 гг. (2847,3‰) на 32,8% и 2,3%, снижения в 2016 (2463,6‰) и 2019 гг. (2829,6‰) на 17,1% и 0,6% соответственно (табл. 1). При этом прирост заболеваемости происходит за счет увеличения числа случаев катаракт и близорукости. В период исследования наблюдалась тенденция роста заболеваемости катарактой в 2018 г. (244,5‰) на 1,3% и 2019 г. (250,1‰) на 2,2%. В 2016 (249,3‰) и 2017 гг. (241,2‰) глазная заболеваемость снизилась на -25,5% и -3,2% соответственно. Рост частоты случаев глаукомы выявлен в 2017 (176,2‰), 2018 (185,2‰) и 2019 гг. (193,4‰) на 15,7%, 5,1% и 4,4% соответственно, снижение наблюдалось лишь в 2016 г. (152,2‰) на 20,5%.

Аналогичная ситуация выявлена и по частоте распространенности близорукости у взрослых и подростков. Так, увеличение отмечалось в 2017 (334,8‰), 2018 (367,7‰) и 2019 гг. (406,9‰) на 9,0%, 9,8% и 10,6% соответственно. В отношении частоты встречаемости случаев слепоты обоих глаз в динамике наблюдается тенденция снижения во все годы (18,3‰, 4,6‰, 2,3‰, 2,0‰ и 1,6‰) на 74,8% в 2016, 50,0% в 2017, 13,0% в 2018 и 20,0% в 2019 г. Соответственно, в исследуемый период у взрослых и подростков выявлена в основном тенденция прироста случаев заболеваемости катарактой, глаукомой и близорукостью.

Частота развития случаев слепоты обоих глаз у данной категории населения имеет отрицательную динамику.

У детей до 14 лет частота распространенности заболеваний глаза и его придатков имеет тенденцию роста в 2017 г. (1931,1‰) на 9,1% и 2018 г. (1953,6‰) на 1,1%, убыли в 2016 г. (1768,8‰) на 5,2% и 2019 г. (1934,0‰) на 1,1% (табл. 2). Заболеваемость катарактой в динамике снижалась. Так, в 2016 г. (12,1‰) на 1,6%, 2017 г. (8,2‰) на 32,2% и 2018 г. (8,0‰) на 2,4%, лишь в 2019 г. (8,3‰) наблюдался прирост на 3,7%. В исследуемые годы заболеваемость глаукомой детей

до 14 лет увеличилась в 2018 г. (4,6‰) на 9,5% и 2019 г. (7,1‰) на 54,3%, снизилась в 2016 (5,1‰) и 2017 (4,2‰) гг. на 3,7% и 17,6% соответственно. Аналогичная ситуация наблюдалась и по близорукости. Прирост в 2018 г. (203,2‰) составил 15,4% и 2019 г. (220,2‰) 8,3%, убыль в 2016 (189,9‰) и 2017 гг. (176,0‰) на 24,6% и 7,3% соответственно. Частота случаев слепоты обоих глаз в динамике снижалась (2,3‰, 0,6‰, 0,5‰, 0,4‰ и 0,2‰) на 73,9; 16,6; 20,0 и 50,0% по годам соответственно.

В целом по республике наблюдалась тенденция роста болезней глаза и его придатков среди детей до 14 лет в 2017 и 2018 гг. При анализе отдельных нозологий снижение в динамике во все годы выявлено случаев катаракт, за исключением 2019 г., и слепоты обоих глаз. Рост случаев глаукомы, близорукости наблюдался в 2018 и 2019 гг.

Анализ показателей деятельности офтальмологических коек для взрослых и подростков в Кыргызской Республике показал снижение с 374 в 2015 г. до 362 коек в 2018 г. на 3,3% (показатель наглядности – 96,7%). В 2019 г. число коек увеличилось на 40 коек, то есть на 10,6% (показатель наглядности – 110,6%). При этом показатель обеспеченности койками был стабильным (0,6 на 10 тыс. населения) во все исследуемые годы. Работа койки по годам была различной, наблюдалось снижение в 2019 г. (298) по отношению к 2015 г. (315) на 5,4% (показатель наглядности – 94,6%). Среднее пребывание больного на койке было в среднем на уровне 8,3.

Число офтальмологических коек для детей на протяжении 2015–2017 гг. было стабильным, и наблюдалось увеличение начиная с 2018 г. на 3,1% (показатель наглядности – 103,1%). Показатель обеспеченности койками был на уровне 0,1 на 10 тыс. населения во все исследуемые годы. Снижение работы койки к 2019 г. относительно 2015 г. составило 22,5% при показателе наглядности 77,5%.

Среднее пребывание детей с глазными заболеваниями на койке также снизилось на 24,3% (показатель наглядности – 75,7%).

Среди взрослых в динамике отмечается рост числа пролеченных больных с патологией глаза и его придатков в 2016 и 2017 гг. на 1,5% и 2,6%, в 2018 и 2019 гг. наблюдалось незначительное снижение – на 1,0% и 6,5% соответственно. Число пролеченных больных по поводу катаракты снизилось в 2017 г. на 26,6%, начиная с 2018 года рост составил 15,9% и 49,0% соответственно.

Таблица 1

Динамика распространенности глаза и его придатков среди детей до 14 лет  
в Кыргызской Республике (на 100 тыс. населения)

№ п/п	Нозология	Годы											
		2015		2016		2017		2018		2019			
		абсолют- ное число	Р	абсолют- ное число	Р	абсолют- ное число	Р	абсолют- ное число	Р	абсолют- ное число	Р		
1.	Катаракта	232	12,3	235	12,1	164	8,2	164	8,0	175	8,3		
	темп прироста	-	-	-	-1,6	-	-32,2	-	-2,4	-	+3,7		
2.	Глаукома	99	5,3	98	5,1	84	4,2	94	4,6	151	7,1		
	темп прироста	-	-	-	-3,7	-	-17,6	-	+9,5	-	+54,3		
3.	Близорукость	4736	252,1	3682	189,9	3512	176,0	4173	203,2	4658	220,2		
	темп прироста	-	-	-	-24,6	-	-7,3	-	+15,4	-	+8,3		
4.	Слепота обоих глаз	43	2,3	11	0,6	10	0,5	8	0,4	4	0,2		
	темп прироста	-	-	-	-73,9	-	-16,6	-	-20,0	-	-50,0		
5.	Прочие	29982	1595,7	30277	1561,1	34761	1742,2	35674	1737,4	35922	1698,2		
	темп прироста	-	-	-	-2,1	-	+11,6	-	-0,2	-	-2,2		
6.	Всего	35092	1867,7	34303	1768,8	38531	1931,1	40113	1953,6	40910	1934,0		
	темп прироста	-	-	-	-5,2	-	+9,1	-	+1,1	-	-1,1		

Примечание. Р – заболеваемость.

Таблица 2

Динамика распространенности глаза и его придатков среди детей до 14 лет в Кыргызской Республике (на 100 тыс. населения)

№ пп	Нозология	Годы											
		2015		2016		2017		2018		2019			
		абсолютное число	Р	абсолютное число	Р	абсолютное число	Р	абсолютное число	Р	абсолютное число	Р		
1.	Катаракта	232	12,3	235	12,1	164	8,2	164	8,0	175	8,3		
	темп прироста	-	-	-	-1,6	-	-32,2	-	-2,4	-	+3,7		
2.	Глаукома	99	5,3	98	5,1	84	4,2	94	4,6	151	7,1		
	темп прироста	-	-	-	-3,7	-	-17,6	-	+9,5	-	+54,3		
3.	Близорукость	4736	252,1	3682	189,9	3512	176,0	4173	203,2	4658	220,2		
	темп прироста	-	-	-	-24,6	-	-7,3	-	+15,4	-	+8,3		
4.	Слепота обоих глаз	43	2,3	11	0,6	10	0,5	8	0,4	4	0,2		
	темп прироста	-	-	-	-73,9	-	-16,6	-	-20,0	-	-50,0		
5.	Прочие	29982	1595,7	30277	1561,1	34761	1742,2	35674	1737,4	35922	1698,2		
	темп прироста	-	-	-	-2,1	-	+11,6	-	-0,2	-	-2,2		
6.	Всего	35092	1867,7	34303	1768,8	38531	1931,1	40113	1953,6	40910	1934,0		
	темп прироста	-	-	-	-5,2	-	+9,1	-	+1,1	-	-1,1		

Примечание. Р – заболеваемость.

В тенденции лечения глаукомы у взрослых выявлена положительная динамика во все годы (12,2; 2,5 и 2,4% соответственно), кроме 2017 г. (снижение на 2,2%). Среди заболеваний, вошедших в группу прочие, прирост наблюдался в 2016 (7,3%) и 2017 (1,0%) гг., убыль в последующие годы на 3,4% и 3,8% соответственно.

Среди подростков в основном отмечалась тенденция убыли числа пролеченных больных с патологией глаза и его придатков (5,2; 16,8 и 41,4% соответственно), за исключением 2018 г., когда выявлен резкий скачок (62,5%). Резкое увеличение пролеченных случаев катаракты выявлено в 2017 г. на 50,0% и 2018 г. на 777,8%, последующее снижение в 2019 г. составило 3,8%. Положительная тенденция убыли числа пролеченных подростков с глаукомой в 2016 (58,3%) и 2017 гг. (80,0%) сменилась их резким скачком в 2018 г. на 7500,0%. Это связано с недоучетом регистрации данных больных в предыдущие годы. Число больных с прочими болезнями глаза и его придатков снижалось во все гг. (3,3; 17,0 и 41,4% соответственно), кроме 2018 г. (повышение на 9,5%).

В динамике по республике отмечалось увеличение пролеченных детей с болезнями глаза и его придатков в 2016 и 2017 гг. на 8,4% и 30,3% соответственно, снижение в 2018 и 2019 гг. на 28,2% и 9,5% соответственно. Среди подростков в 2016 г. наблюдался нулевой прирост пролеченных больных с катарактой, 2017 г. их снижение составило 26,6%, в последующие годы тенденция прироста составила 15,9% в 2018 г. и 49,0% в 2019 г. По пролеченным случаям больных с глаукомой выявлена тенденция убыли в 2016 и 2017 гг. на 46,1% и 28,5%, резкого прироста в 2018 на 240,0% и 2019 г. на 79,4%. Средняя длительность пребывания больного в стационаре при болезнях глаза и его придатков в среднем составляет 8,4 дня, при катаракте – 7,8 дней, глаукоме – 8,3 дней и прочих заболеваниях – 8,4 дня.

В стационарах по Кыргызской Республике отмечается рост пролеченных взрослых больных с патологией глаза и его придатков с 2016 и 2017 гг. В частности, выявлено увеличение числа пролеченных больных с катарактой в 2017 г., глаукомой в 2016, 2018 и 2019 гг. Среди подростков наблюдался резкий подъем пролеченных в 2018 г., по поводу катаракты в 2017 и 2018 гг., глаукомы в 2018 и 2019 гг. Среди детей наблюдалось в целом увеличение пролеченных с болезнями глаза и его придатков в 2016 и 2017 гг., резкий подъем пролечен-

ных с глаукомой в 2018 и 2019 гг., катарактой в 2018 и 2019 гг.

### Заключение

Согласно результатам исследования нами не получены значительные отличия от литературных данных относительно распространенности болезней органов глаза и его придатков. Многими исследователями отмечена негативная тенденция в заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата [3, 5, 7], что подтверждается результатами нашего исследования. Так, по Кыргызской Республике нами выявлена тенденция роста заболеваемости катарактой, глаукомой и близорукостью, как у взрослых и подростков, так и среди детей до 14 лет. При этом наблюдается снижение показателей деятельности офтальмологических коек.

В стационарах республики выявлен рост абсолютного числа пролеченных с патологией глаза и его придатков взрослых и детей в 2016 и 2017 гг., подростков в 2018 г. По нозологиям отмечалось увеличение в динамике пролеченных с глаукомой взрослых в 2017 г., подростков в 2018 г. и резкий скачок числа пролеченных детей в 2018 и 2019 гг. Рост больных, получивших лечение по поводу катаракты, наблюдался среди взрослых в 2016, 2018 и 2019 гг., подростков в 2018 г. и детей в 2018 и 2019 гг.

Выявленные высокие показатели глазной заболеваемости, характеризующие неблагоприятную тенденцию в распространенности болезней глаза и его придатков, свидетельствуют о неблагоприятном воздействии факторов образа жизни и внешней среды. Важно отметить, что возможен рост глазной заболеваемости в связи с развитием новых информационных технологий, в частности работы за компьютером, широким использованием сотовых телефонов детьми и взрослыми.

Результаты исследования показывают необходимость проведения мониторинга социально значимых болезней глаза по своевременному выявлению заболевания, последующему адекватному лечению и динамическому наблюдению с целью снижения заболеваемости глаз, улучшения качества оказываемой офтальмологической помощи детскому и взрослому населению. Важно повышение доступности медицинской помощи больным с патологией глаз и улучшение качества диагностики глазных заболеваний путем организации диспансеризаций, проведения профилактических мер и реабилитации с использованием средств массовой информации среди населения республики.

Необходимо обратить особое внимание на мероприятия по снижению болезней глаза и его придатков:

1) обеспечение квалифицированными офтальмологами, а также применение телемедицины, оснащение офтальмологических кабинетов современным высокотехнологичным оборудованием;

2) организация выездных офтальмологических бригад в сельскую местность;

3) широкое использование средств массовой информации с целью распространения информации о вреде использования компьютеров и телефонов;

4) использование углубленных офтальмологических осмотров среди населения.

Улучшение качества диагностики заболеваний глаза и его придатков, организация диспансеризаций, проведение профилактических мер с использованием средств массовой информации среди населения республики позволят снизить уровень глазной заболеваемости.

#### Список литературы

1. Догадова Л.П., Абдуллин Е.А. Динамика глазной заболеваемости и офтальмологической помощи населению

Приморского края за 2011–2013 гг. // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. № 4. С. 5–7.

2. Золотарев А.В., Карлова Е.В., Мирошниченко Е.В. Влияние заболеваний органа зрения на уровень смертности населения // Офтальмологические ведомости. 2018. № 11 (1). С. 47–53.

3. Чухраев А.М., Сахнов С.Н. Уровень первичной заболеваемости болезнями глаза и его придаточного аппарата среди жителей крупных городов Краснодарского края // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2018. № 1. С. 91–94.

4. Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 гг.) // Российская педиатрическая офтальмология. 2015. № 1. С. 5–10.

5. Никифорова Е.Б. Клинико-эпидемиологический анализ глазной заболеваемости, инвалидности и стационарной офтальмологической помощи населению Самарской области за период 2010–2014 гг. // Вестник Оренбургского государственного университета. 2015. № 12 (187). С. 160–166.

6. Кузнецов С.Л., Скларова О.В., Бражалович Е.Е. Стационарная помощь детям с офтальмологической патологией в Пензенской области по данным офтальмологического отделения Пензенской областной детской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова // Вестник Российских университетов. Математика. 2017. № 22 (4). С. 3–8.

7. Сахнов С.Н. Анализ распространенности социально значимых заболеваний глаза – основа рационализации высокотехнологичной офтальмологической службы // Оренбургский медицинский вестник. 2018. Т. VI. № 2 (22). С. 41–45.

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616-006.66:575.113.1

**ПРОТЕОМНЫЙ ПРОФИЛЬ СУБТИПОВ  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****<sup>1</sup>Байжигитов А.Б., <sup>1</sup>Кайдарова Д.Р., <sup>2</sup>Макимбетов Э.К.**<sup>1</sup>*Казахский НИИ онкологии и радиологии, Алматы;*<sup>2</sup>*Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Рак молочной железы представляет собой гетерогенное заболевание, подразделяемое на четыре подтипа: люминальный А, люминальный В, положительный HER2 и базальный. Различные подтипы рака молочной железы можно различить на основе уровня экспрессии четырех значимых биомаркеров с помощью иммуногистохимии. Молекулярная классификация учитывает уровни экспрессии мРНК и определяет тройной отрицательный подтип термином базальный. Различные подтипы рака молочной железы имеют разные клинические исходы, такие как выживаемость пациентов, прогноз и рецидивы. Общесистемное профилирование рака молочной железы почти всегда включало анализ РНК и ДНК с помощью микрочипов и методов секвенирования. Заметные достижения в области протеомных технологий в настоящее время позволяют проводить очень глубокое профилирование клинических образцов с высокой точностью идентификации и количественного определения. Обзор литературы показал, что протеомные профили выявили функциональные различия между подтипами рака молочной железы, связанные с энергетическим метаболизмом, ростом клеток, трансляцией мРНК и межклеточной коммуникацией. Используя подход, основанный на белках, исследователи используют количественную протеомику для изучения функциональных сетей в рамках установленных подтипов рака. Также установлено, что анализ на уровне белка, а не генов и транскриптов может более непосредственно отражать клеточные функции. Примечательно, что только три белка сигнатуры были связаны с вариациями числа копий генов, а одиннадцать также были отражены на уровне мРНК. Эти особенности рака молочной железы, выявленные в обзоре, дают новые идеи, которые в конечном итоге могут привести к разработке специфичных для подтипа терапевтических средств.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, подтипы, молекулярная классификация, белки, гены, биомаркеры, РНК**PROTEOMIC PROFILE OF SUBTYPES OF BREAST CANCER****<sup>1</sup>Bayzhigitov A.B., <sup>1</sup>Kaydarova D.R., <sup>2</sup>Makimbetov E.K.**<sup>1</sup>*Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, Almaty;*<sup>2</sup>*Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Breast cancer is a heterogeneous disease divided into four subtypes: luminal A, luminal B, HER2 positive and basal. Different subtypes of breast cancer can be distinguished based on the expression level of four significant biomarkers using immunohistochemistry. The molecular classification takes into account the levels of mRNA expression and defines the triple negative subtype by the term basal. Different subtypes of breast cancer have different clinical outcomes, such as patient survival, prognosis, and relapses. System-wide breast cancer profiling has almost always involved RNA and DNA analysis using microarrays and sequencing techniques. Notable achievements in the field of proteomic technologies currently allow for very deep profiling of clinical samples with high accuracy of identification and quantification. A review of the literature showed that proteomic profiles revealed functional differences between breast cancer subtypes related to energy metabolism, cell growth, mRNA translation and intercellular communication. Using a protein-based approach, researchers use quantitative proteomics to study functional networks within established cancer subtypes. It has also been found that analysis at the protein level, rather than genes and transcripts, can more directly reflect cellular functions. It is noteworthy that only three protein signatures were associated with variations in the number of copies of genes, and eleven were also reflected at the mRNA level. These breast cancer features identified in the review provide new insights that may eventually lead to the development of subtype-specific therapeutics.

**Keywords:** breast cancer, subtypes, molecular classification, proteins, genes, biomarkers, RNA

Чтобы получить новую классификацию рака, которая может изменить терапевтические режимы, рак молочной железы (РМЖ) был тщательно изучен на геномном и транскриптомном уровнях [1]. Три основных классических подтипа определяются экспрессией рецептора эстрогена (РЭ), рецептора прогестерона (РП); гормональноположительный рак молочной железы) и рецептора эпидермального фактора роста ErbB2/Her2 (Her2-положительный). Тройная отрицательная форма (ТН) (где не экспрессируется ни один из трех марке-

ров) имеет особенно плохой прогноз. Со всем недавно непредвзятые подходы, такие как анализ РНК-мессенджера (мРНК) и анализ вариаций числа копий генов, выявили новые классы, основанные на полном молекулярном профиле. Первоначально С.М. Pegou и др. (2000) профилированные паттерны экспрессии генов десятков опухолей молочной железы и идентифицировали так называемые «внутренние подтипы» РМЖ, которые были усилены в многочисленных исследованиях с некоторыми модификациями [2, 3]. Эти подтипы развились

в четыре общепринятых подтипа: люминальный А, люминальный В, обогащенный Her2 и базальный рак молочной железы. Хотя они не полностью отражают клинические подтипы, большинство опухолей являются РЭ / РП положительными. Большинство опухолей, обогащенных Her2, содержат амплификацию гена, а большинство базальных опухолей являются тройными отрицательными. Крупномасштабное комплексное геномно-транскриптомное исследование дополнительно разделило эти подтипы на 10 кластеров, однако они еще не были приняты клинически [4].

Цель исследования – изучить протеомный профиль при раке молочной железы на основе литературных данных.

#### Материалы и методы исследования

Проведен систематический обзор литературы в базе данных Pubmed, Medline, Kohrain library и др., где ключевыми словами поиска явились: рак молочной железы, подтипы, молекулярная классификация, белки, гены, биомаркеры, РНК. Поиск охватывал последние исследования за 10 лет.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Используя подход, основанный на изучении белков, исследователи используют количественную протеомику для изучения функциональных сетей в рамках установленных подтипов РМЖ. Некоторые пришли к выводу, что анализ на уровне белка, а не генов и транскриптов может более непосредственно отражать клеточные функции. В сравнении с геномными данными авторы ранее показали низкую корреляцию между числом копий гена в геноме и относительными изменениями на уровнях белка, что означает, что многие геномные вариации не транслируются или только частично транслируются на уровень белка [5]. Кроме того, также было обнаружено, что корреляция между уровнями мРНК и белка далека от совершенства, поэтому изучение только мРНК не обязательно отражает активные клеточные функции [6]. Количественный протеомный анализ в масштабе генома только сейчас становится возможным благодаря многочисленным достижениям в области базовой технологии, вычислительных алгоритмов и биохимических технологий. Например, высокоскоростные масс-спектрометры с высоким разрешением в сочетании с передовыми вычислительными методами теперь могут обеспечить глубокое покрытие протеома с высокой степенью достоверности идентификации белков [7]. Для точного количественного опреде-

ления используют стабильную изотопную маркировку аминокислотами в технологии культивирования клеток (SILAC), которая включает метаболическую маркировку клеток лизином и аргинином. Пептиды, образующиеся в результате триптического расщепления, маркируются в «легкой» (нормальной изотопной) или «тяжелой» (меченной стабильными изотопами) форме, и каждый из этих пептидных дублетов способствует количественному определению белка [8].

Stefka Tyanova и др. (2016) проанализировали панель из сорока образцов РМЖ, состоящую из 14 положительных случаев рецептора эстрогена и/или рецептора прогестерона, 15 положительных Her2 и 11 TN опухолей. Были использованы методы иммуногистохимии и флуоресцентной гибридизации *in situ* FISH. Из общего набора 37 были протоковыми карциномами и три дольковыми; большинство опухолей были I–II стадии. Только две опухоли экспрессировали как Her2, так и РЭ, и поэтому могут рассматриваться как люминальные В типы. Для протеомного анализа авторы использовали две технологии: первая, FFPE-подготовка образцов с фильтром (FASP), которая позволяет извлекать белок из тканей FFPE. Второй, super-SILAC, использует смесь клеток, меченных SILAC, в качестве стандарта, что позволяет проводить точную количественную оценку опухолевых протеомов. Анализ предоставил самый большой набор протеомных данных по опухоли молочной железы, содержащий в общей сложности 157 544 идентифицированных пептидов, уникальных по последовательности и 10 135 идентифицированных белков с частотой ложных обнаружений 1%, как по соответствию пептидного спектра, так и по уровням белка. В среднем они идентифицировали >7000 белков в каждом образце, охватывающих 8 порядков интенсивности сигнала. Интересно, что 95% белков находились в гораздо более узком диапазоне численности на четыре порядка, и они все еще включали важные факторы транскрипции, такие, как JUN и ATF2. Эти результаты представляют собой общесистемное количественное представление протеомов клинических образцов, которое послужило основой для дальнейшего последующего вычислительного анализа и биологической интерпретации [9, 10].

Человеческий ген, связанный с CTD 1 (C-terminal domen) ассоциированным фактором (SCAF1-сплайсинг фактором), является новым членом человеческого суперсемейства SR (Ser/Arg-rich) факторов сплайсинга пре-мРНК. SCAF1 взаимодей-

ствует с доменом CTD полипептида А РНК-полимеразы II и активно участвует в сплайсинге пре-мРНК. Хотя было обнаружено, что он широко экспрессируется во многих тканях человека, уровни его мРНК сильно различаются. Значительная связь SCAF1 с раком была подтверждена многими исследованиями, поскольку было обнаружено, что транскрипт мРНК SCAF1 сверхэкспрессируется в опухолях молочной железы и яичников, подтверждая его значительную прогностическую ценность в качестве биомаркера рака при обоих этих злокачественных новообразованиях. P.G. Adamopoulos и др. (2018) описали открытие и клонирование пятнадцати новых транскриптов человеческого гена SCAF1 с использованием технологии вложенной ПЦР. Биоинформационный анализ показал, что эти новые варианты сплайсинга SCAF1 содержат в общей сложности девять новых альтернативных событий сплайсинга между аннотированными экзонами гена, таким образом, образуя семь новых транскриптов SCAF1 с открытыми рамками считывания, которые, по прогнозам, будут кодировать новые изоформы SCAF1 и восемь новых транскриптов SCAF1 с кодонами преждевременного завершения, которые, вероятно, являются длинными некодирующими РНК. Поскольку SCAF1 участвует во многих злокачественных новообразованиях человека, квалифицируясь как потенциальный биомаркер, количественная оценка представленных новых транскриптов в образцах человека может иметь клиническое применение при различных типах рака [11].

Толерантность к тяжелому микроокружению опухоли, включая гипоксию и недостаток питательных веществ, является общей чертой агрессивных раковых клеток. Однако метаболические изменения, которые поддерживают раковые клетки при недостатке питательных веществ, недостаточно изучены. Показано, что лишение глутамина приводит к накоплению фосфоэтаноламина (PETN) в раковых клетках посредством подавления цитидилтрансферазы PETN (PCYT2), фермента, ограничивающего скорость биосинтеза фосфатидилэтаноламина. Накопление PETN коррелировало с ростом опухоли при недостатке питательных веществ. Подавление PCYT2 было частично опосредовано подавлением транскрипционного фактора ELF3. Кроме того, сверхэкспрессия PCYT2 снижала уровни PETN и рост опухоли. Кроме того, накопление PETN и снижение регуляции PCYT2 в опухолях молочной железы человека коррелировали с плохим прогнозом. Таким образом, установлено, что лишение глутамина при-

водит к прогрессированию опухоли, регулируя биосинтез PE через ось ELF3-PCYT2. Кроме того, манипулирование генами, чувствительными к глутамину, может быть терапевтическим подходом для ограничения прогрессирования рака [12, 13].

Примерно 70% случаев РМЖ являются эстроген-положительными и лечатся с помощью эндокринной терапии. Широко используемое лечебное средство, тамоксифен, демонстрирует высокую эффективность для улучшения прогноза. Однако примерно у трети пациентов, получающих тамоксифен, развивается резистентность к этому препарату. Oh J.H. и др. (2020) исследовали функцию общего контроля, ген ацетилтрансферазы (GCN5), и его нижестоящих эффекторов при РМЖ, резистентном к тамоксифену. Клетки РМЖ поддерживали высокие уровни GCN5 из-за его ослабленной протеасомной деградации. Повышенная экспрессия GCN5 усиливала экспрессию при РМЖ, что приводило к снижению стабильности p53 и устойчивости к тамоксифену. И наоборот, чувствительность клеток MCF7, сверхэкспрессирующих GCN5, к тамоксифену была восстановлена путем принудительной экспрессии p53. Исследование *in vivo* продемонстрировало положительную корреляцию между GCN5 и AIB1 и их вкладом в устойчивость к тамоксифену. Авторы пришли к выводу, что GCN5 способствует экспрессии AIB1 и резистентности к тамоксифену при РМЖ за счет снижения уровня p53, что позволяет предположить полезность GCN5 и его нижестоящих эффекторов в качестве терапевтических мишеней для предотвращения или преодоления резистентности к тамоксифену при РМЖ [14].

Устойчивость к химиотерапии и лучевой терапии считается основным терапевтическим барьером при РМЖ. Раковые стволовые клетки (РСК) играют важную роль в устойчивости к химиотерапии и лучевой терапии. Установленная химио- и радиорезистентная клеточная линия тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) MDA-MB-231/IR демонстрирует более высокие характеристики РСК, чем родительские клетки MDA-MB-231. Все больше доказательств свидетельствует о том, что метагерин связан с рядом сигнальных путей рака, а также с устойчивостью к терапии РМЖ, что делает его привлекательной терапевтической мишенью. Анализ выживаемости выявил корреляцию между более высокими уровнями метагерина и более короткой продолжительностью жизни у пациентов с РМЖ и ТНРМЖ. Более того, в базе данных Cancer Genome Atlas по РМЖ была выявлена положительная корреляция между уровнями экс-



прессии метадгерина и CD44. Y.T.-K. Nguyen и др. показали, что метадгерин играет ключевую роль в регуляции гемопоеза в клетках MDA-MB-231/IR. Нокдаун метадгерина в клетках MDA-MB-231/IR приводил к снижению популяции РСК, активности альдегиддегидрогеназы и основных маркеров РСК, включая  $\beta$ -катенин, CD44+ и Slug. Кроме того, нокдаун метадгерина повышал уровни активных форм кислорода (АФК) в клетках MDA-MB-231/IR. Они обнаружили, что фенэтилизотиоцианат (РФЭТЦ), хорошо известный фитохимический антиоксидант, подавляет пролиферацию в клетках MDA-MB-231/IR посредством модуляции АФК посредством подавления метадгерина. Совместное лечение фенэтилизотиоцианатом и N-ацетилцистеином (поглотителем АФК) вызывало изменения в индуцированной гибели клеток и маркерах РСК. Более того, РФЭТЦ регулировал экспрессию метадгерина на посттранскрипционном уровне, что было подтверждено с использованием циклогексимида, ингибитора синтеза белка [15].

Гипоксия опухоли приводит к метастазированию и определенным иммунным реакциям, а также нарушает нормальные биологические функции. Она также влияет на потребление глюкозы, снижает окислительное фосфорилирование и ингибирует десатурацию жирных кислот, регулируруемую индуцируемым гипоксией фактором 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). Хотя было обнаружено, что гипоксия опухоли способствует метастазированию опухоли, роль генов, регулируемых HIF-1 $\alpha$ , и их применение не полностью интегрированы в клиническую практику. P.-Y. Chu и др. (2020) исследовали корреляцию между экспрессией мРНК HIF-1 $\alpha$ , метадгерина и интерлейкина (IL)-10, а также паттерны их экспрессии в прогнозировании РМЖ, используя базы данных интерактивного анализа профилирования экспрессии генов через веб-интерфейс; микрочипы тканей были окрашены на экспрессию белка метадгерина и IL-10 с использованием иммуногистохимии. Экспрессия мРНК HIF-1 $\alpha$ , MTDH и IL-10 сильно коррелирует и тесно связана с плохим прогнозом. Экспрессия белка метадгерина и IL-10 у пациентов РМЖ обычно имеет отрицательный статус рецептора эстрогена или рецептора прогестерона, а опухоли на поздней стадии имеют более высокую экспрессию IL-10. Что касается статуса экспрессии белка метадгерина и IL-10, результаты показали, что экспрессия белка метадгерина и IL-10 у эстроген-отрицательных или прогестерон-отрицательных пациентов РМЖ имеет худший прогноз [16].

Недавно A. Tervasmäki и др. идентифицировали рецидивирующую мутацию зародышевой линии MСРН1, p.Arg304ValfsTer3, как аллель предрасположенности к РМЖ. Ген MСРН1 кодирует многофункциональный белок, участвующий в поддержании целостности генома, и он также соматически изменяется при различных типах рака, включая РМЖ. Кроме того, биаллельные мутации гена MСРН1 являются причиной микроцефалии и преждевременной конденсации хромосом на клеточном уровне. Чтобы изучить молекулярные механизмы, приводящие к предрасположенности к раку и злокачественному превращению, авторы смоделировали эффект мутации MСРН1 p.Arg304ValfsTer3, используя геномные эпителиальные клетки молочной железы MCF10A. Авторы показали, что мутировавший ген MСРН1 дерегулирует транскрипционные программы, связанные с инвазией и метастазированием, и приводит к снижению регуляции генов гистонов. Эти глобальные изменения транскрипции отражаются значительно увеличенным потенциалом миграции и инвазии клеток, а также аномальной конденсацией хромосом как до, так и после митоза. Эти результаты дают новое молекулярное представление о функциях опухолевого гена супрессора MСРН1 и устанавливают роль в регуляции транскрипционных программ, связанных со злокачественной конверсией и сборкой хромосом. Опухоли молочной железы – носители MСРН1 p.Arg304ValfsTer3 показали рецидивирующие мутации гена-супрессора опухолей TP53, которые также были значительно чрезмерно представлены в опухолях молочной железы с соматически инактивированным MСРН1 [17].

Удаляемый при РМЖ (DVC1) является регуляторным белком, участвующим в клеточном метаболизме и прогрессировании некоторых типов рака, например гепатоцеллюлярной карциномы [18]. S.A. Best и др. провели вычислительный анализ, включающий изменения числа копий и профили экспрессии генов в 1024 РМЖ, сгруппированных в четыре молекулярных подтипа: люминальный А, люминальный В, HER2 и базальный. Анализы выявили несколько генов, коррелирующих во всех подтипах, таких как KIAA1967 и MСРН1. Кроме того, было обнаружено несколько специфичных для подтипа генов, которые показали значительную корреляцию между числом копий и профилями экспрессии генов: SMARCB1, AZIN1, MTDH в просвете А, PPP2R5E, APEX1, GCN5 в просвете В, TNFAIP1, PCYT2, DIABLO в HER2 и FAM175B, SENP5, SCAF1 в базальном подтипе. Это

исследование показало, что вычислительный анализ, объединяющий количество копий и экспрессию генов, может способствовать раскрытию молекулярных механизмов рака и выявлению новых биомаркеров, специфичных для данного подтипа [19].

Изменения числа копий или count number aberration (CNAs) могут способствовать прогрессированию опухоли путем изменения уровней экспрессии генов. Однако из-за адаптивных механизмов транскрипции CNA не всегда пропорционально преобразуются в измененные уровни экспрессии. Путем повторного анализа более 34 000 профилей экспрессии генов выявляют степень транскрипционной адаптации к CNA в масштабах всего генома, которые тесно связаны с различными биологическими процессами. А. Bhattacharya и др. (2020) разработали независимый от платформы метод – транскрипционную адаптацию к профилированию CNA, который извлекает транскрипционные эффекты CNA из профилей экспрессии генов, не требуя парных профилей. Применяя профилирование CNA к более чем 28 000 образцам опухолей, полученных от пациентов, авторы определили ландшафт транскрипционных эффектов CNA. Полезность этого ландшафта демонстрируется идентификацией четырех генов, которые, по прогнозам, будут участвовать в уклонении от иммунитета опухоли при транскрипционном воздействии CAN [19].

Массивные соматические мутации, обнаруженные в ходе крупных проектов по секвенированию генома рака, открывают беспрецедентные возможности в развитии молекулярной онкологии. Дисфункция посттрансляционной модификации белка играет решающую роль в онкогенезе и лекарственной реакции [20–22]. Zhao J. и др. (2019) предложили новый подход к вычислительной онкопротеомике, названный kinome-wide network module для фармакогеномики рака (KNMPX), для выявления активных мутаций, которые перестраивали сигнальные сети и дополнительно характеризовали онкогенез и реакцию на противоопухолевые препараты. В частности, они интегрировали 746 631 миссенс-мутацию в 4997 образцах опухолей по 16 основным типам/подтипам рака из Атласа генома рака в более 170 000 тщательно отобранных участков необильного фосфорилирования, охватывающих 18 610 белков. Они обнаружили 47 мутировавших белков (например, ERBB2, TP53 и CTNNA1), которые имели обогащенные миссенс-мутации в своих сайтах фосфорилирования в панраковом анализе. Кроме того, модули взаимодей-

ствия тканеспецифичной киназы с субстратом, измененные соматическими мутациями, идентифицированными KNMPX, были значительно связаны с выживаемостью пациентов. Далее они сообщили об общеклиническом ландшафте фармакогеномных взаимодействий, включив сигнальные сети, связанные с соматическими мутациями, в 1 001 линиях раковых клеток с помощью KNMPX. Интересно также, что они обнаружили, что клеточные линии могут в высокой степени воспроизводить мутации сайта онкогенного фосфорилирования, выявленные в первичных опухолях, поддерживая уверенность в их связи с чувствительностью/устойчивостью к ингибиторам, нацеленным на EGF, MAPK, PI3K, mTOR и сигнальные пути Wnt. Таким образом, подход KNMPX эффективен для выявления онкогенных изменений посредством перестройки сигнальных сетей, связанных с фосфорилированием, и чувствительности/резистентности к лекарственным средствам в эпоху точной онкологии [23].

Разработка новых вычислительных подходов, способных разрабатывать персонализированные лекарства, является важнейшей терапевтической проблемой в исследованиях рака. Однако гетерогенность опухоли является основным препятствием для разработки отдельных лекарств для конкретного пациента или комбинаций лекарств, которые уже существуют в клиниках. В исследовании С. Сава и др. (2021) разработан вычислительный подход, который объединяет изменение числа копий, экспрессию генов и сеть взаимодействия белков из 73 образцов базального РМЖ. 2509 прогностических генов, содержащих изменение числа копий, были идентифицированы с помощью анализа выживаемости, и была создана сеть взаимодействия белок – белок, учитывающая прямые взаимодействия. Каждый пациент был описан определенной комбинацией семи измененных белков-концентраторов, которые полностью характеризуют 73 пациента с базальным РМЖ. Они предложили оптимальную комбинированную терапию для каждого пациента с учетом взаимодействия лекарств и белков [24].

### Заключение

Исследования в области молекулярной онкологии рака молочной железы с каждым годом позволяют открывать новые гены, участвующие в канцерогенезе. Предлагается новое понимание опухолей с гипоксией в метаболизме и иммунных доказательствах для терапии РМЖ. Подтип Her2 характеризуется сниженным «ме-

таболизмом аминокислот и энергии». Эта категория включает белки, участвующие в окислении аминокислот, жирных кислот, спирта и многого другого; и еще больше усиливает заметные различия между подтипами в выработке клеточной энергии. Например, окисление алкоголя алкоголь-дегидрогеназой и последующие реакции альдегиддегидрогеназами были ниже в опухолях Her2. Окисление жирных кислот, представленное ацил-КоА-дегидрогеназами, также было снижено. В то время как в опухолях Her2 этот путь, как правило, был ниже, на самом деле повышалась регуляция множества белков. Эти ферменты с повышенной регуляцией участвуют в различных функциях, таких как метаболизм пролина (PYCR1,2, PYCRL и PRODH), метаболизм метионина (HNMТ) и триптофана (КМО). Путь «клеточного сообщения» состоит из белков цитоскелета, внеклеточного матрикса и молекул клеточной адгезии. Подобно метаболическим путям, описанным выше, в целом он был значительно снижен в подтипе Her2, но некоторые из сетевых белков были повышены. Миозины (МУН) были в целом снижены, а также семейство внеклеточных белков ламининов. Напротив, в этом подтипе было повышено содержание нескольких коллагенов и фибронектина. Эта сеть также показала более высокие уровни тромбоспондина, который может опосредовать взаимодействие клетки и матрикса. В подтипе Her2 наиболее поразительным открытием было повышение «биосинтеза и метаболизма гликанов», которое включает белки, участвующие в гликозилировании в гольджи, такие как фукозилтрансфераза, ацетилгалактозаминилтрансфераза, а также белки, которые участвуют в деградации гликанов в лизосоме, такие как гексозаминидаза (HEXA, HEXB) или маннозидаза (MAN2B2, MAN1B1, MAN2A1). Все эти изменения указывают на заметные различия в паттернах гликозилирования в подтипе Her2. Такие изменения еще не были тщательно исследованы. В целом эти результаты подчеркивают основные функциональные различия между подтипами РМЖ и раскрывают молекулярную сеть, связанную с этими функциями.

По оценкам, наследственная предрасположенность к РМЖ вызывает около 5–10% всех случаев. Поскольку известные гены восприимчивости, такие как BRCA1 и BRCA2, объясняют лишь малую часть этого, активно ведутся поиски дополнительных предрасполагающих генов и связанных с ними биологических механизмов. Изменения числа копий могут способствовать про-

грессированию опухоли путем изменения уровней экспрессии генов. Глубокое понимание функциональных последствий соматических мутаций и выявление ответственных мутаций и связанных с ними лекарственных реакций в настоящее время остаются серьезными проблемами.

### Список литературы

1. Reis-Filho J.S. & Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 1812–1823.
2. Perou C.M., Sørlie T., Eisen M.B., van de Rijn M., Jeffrey S.S., Rees C.A., Pollack J.R., Ross D.T., Johnsen H., Akslen L.A., Fluge O., Pergamenschikov A., Williams C., S. Zhu S.X., Lønning P.E., Børresen-Dale A.L., Brown P.O., Botstein D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000. Vol. 406. P. 747–752. DOI: 10.1038/35021093.
3. Cancer Genome Atlas Network (collaborators) TCGA. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012. Vol. 490. P. 61–70.
4. Christina Curtis, Sohrab P. Shah, Suet-Feung Chin, Gulisa Turashvili, Oscar M. Rueda, Mark J. Dunning, Doug Speed, Andy G. Lynch, Shamith Samarajiwa, Yinyin Yuan, Stefan Gräf, Gavin Ha, Gholamreza Haffari, Ali Bashashati, Roslin Russell, Steven McKinney, METABRIC Group; Anita Langerød, Andrew Green, Elena Provenzano, Gordon Wishart, Sarah Pinder, Peter Watson, Florian Markowitz, Leigh Murphy, Ian Ellis, Arnie Purushotham, Anne-Lise Børresen-Dale, James D. Brenton, Simon Tavaré, Carlos Caldas, Samuel Aparicio. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature*. 2012. Vol. 486. P. 346–352.
5. Bing Zhang, Jing Wang, Xiaojing Wang, Jing Zhu, Qi Liu, Zhiao Shi, Matthew C. Chambers, Lisa J. Zimmerman, Kent F. Shaddox, Sangtae Kim, Sherri R. Davies, Sean Wang, Pei Wang, Christopher R. Kinsinger, Robert C Rivers, Henry Rodriguez, R Reid Townsend, Matthew J.C. Ellis, Steven A. Carr, David L. Tabb, Robert J. Coffey, Robbert J.C. Slebos, Daniel C. Liebler. NCI CPTAC. Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2014. Vol. 513. P. 382–387.
6. Nagarjuna Nagaraj, Jacek R. Wisniewski, Tamar Geiger, Juergen Cox, Martin Kircher, Janet Kelso, Svante Pääbo, Matthias Mann. Deep proteome and transcriptome mapping of a human cancer cell line. *Molecular Systematic Biology*. 2011. Vol. 7. P. 548.
7. Björn Schwanhäusser, Dorothea Busse, Na Li, Gunnar Dittmar, Johannes Schuchhardt, Jana Wolf, Wei Chen, Matthias Selbach. Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature*. 2011. Vol. 473. P. 337–342. DOI: 10.1038/nature10098/
8. Shao-En Ong, Blagoy Blagoev, Irina Kratchmarova, Dan Bach Kristensen, Hanno Steen, Akhilesh Pandey, Matthias Mann. Stable isotope labeling by amino acids in cell culture, SILAC, as a simple and accurate approach to expression proteomics. *Molecular Cellular Proteomics*. 2002. Vol. 1. P. 376–386. DOI: 10.1074/mcp.M200025-MCP200.
9. Stefka Tyanova, Reidar Albrechtsen, Pauliina Kronqvist, Juergen Cox, Matthias Mann, and Tamar Geiger. Proteomic maps of breast cancer subtypes. *Nature Communications*. 2016. Vol. 7. P. 10259. DOI: 10.1038/ncomms10259.
10. Claudia Cava, Mirko Pisati, Marco Frasca, and Isabella Castiglioni. Identification of Breast Cancer Subtype-Specific Biomarkers by Integrating Copy Number Alterations and Gene Expression Profiles. *Medicina (Kaunas)*. 2021. Vol. 57 (3). P. 261. DOI: 10.3390/medicina57030261.
11. Adamopoulos P.G., Raptis G.D., Kontos C.K., Scoriلاس A. Discovery and expression analysis of novel transcripts of the human SR-related CTD-associated factor 1 (SCAF1) gene in human cancer cells using Next-Generation Sequencing. *Gene*. 2018. Vol. 670. P. 155–165. DOI: 10.1016/j.gene.2018.05.044.

12. Osawa T., Shimamura T., Saito K., Hasegawa Y., Ishii N., Nishida M., Ando R., Kondo A., Anwar M., Tsuchida R. et al. Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2. *Cell Reports*. 2019. Vol. 29. P. 89–103. DOI: 10.1016/j.celrep.
13. Coughlin S.S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2019. Vol. 1152. P. 9–29. DOI: 10.1007/978-3-030-20301-6.
14. Oh J.H., Lee J.-Y., Kim K.H., Kim C.Y., Jeong D.S., Cho Y., Nam K.T., Kim M.H. Elevated GCN5 expression confers tamoxifen resistance by upregulating AIB1 expression in ER-positive breast cancer. *Cancer Letters*. 2020. Vol. 495. P. 145–155. DOI: 10.1016/j.canlet.2020.09.017.
15. Nguyen Y.T.-K., Moon J.Y., Ediriweera M.K., Cho S.K. Phenethyl Isothiocyanate Suppresses Stemness in the Chemo- and Radio-Resistant Triple-Negative Breast Cancer Cell Line MDA-MB-231/IR Via Downregulation of Metadherin. *Cancers*. 2020. Vol. 12. P. 268. DOI: 10.3390/cancers12020268.
16. Chu P.-Y., Wang S.-M., Chen P.-M., Tang F.-Y., Chiang E.-P.I. Expression of MTDH and IL-10 Is an Independent Predictor of Worse Prognosis in ER-Negative or PR-Negative Breast Cancer Patients. *Journal Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9. P. 3153. DOI: 10.3390/jcm9103153.
17. Tervasmäki A., Mantere T., Eshraghi L., Laurila N., Tuppurainen H., Ronkainen V., Koivuluoma S., Devarajan R., Peltoketo H., Pylkäs K. Tumor suppressor MCPH1 regulates gene expression profiles related to malignant conversion and chromosomal assembly. *International Journal of Cancer*. 2019. Vol. 145. P. 2070–2081. DOI: 10.1002/ijc.32234.
18. Li C., Liao J., Wu S., Fan J., Peng Z., Wang Z. Overexpression of DBC1, correlated with poor prognosis, is a potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017. Vol. 494. P. 511–517. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.10.134.
19. Best S.A., Nwaobasi A.N., Schmults C.D., Ramsey M.R. CCAR2 Is Required for Proliferation and Tumor Maintenance in Human Squamous Cell Carcinoma. *Journal Investigation Dermatology*. 2017. Vol. 137. P. 506–512. DOI: 10.1016/j.jid.2016.09.027.
20. Bhattacharya A., Bense R.D., Urzúa-Traslaviña C.G., De Vries E.G.E., Van Vugt M.A.T.M., Fehrmann R.S.N. Transcriptional effects of copy number alterations in a large set of human cancers. *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11. P. 1–12. DOI: 10.1038/s41467-020-14605-5.
21. Zhao Z., Jinde S., Koike S., Tada M., Satomura Y., Yoshikawa A., Nishimura Y., Takizawa R., Kinoshita A., Sakakibara E. et al. Altered expression of microRNA-223 in the plasma of patients with first-episode schizophrenia and its possible relation to neuronal migration-related genes. *Translational Psychiatry*. 2019. Vol. 9. P. 1–11. DOI: 10.1038/s41398-019-0609-0.
22. Nagy Á., Lánckzy A., Menyhart O., Györfy B. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets. *Science Report*. 2018. vol. 8. P. 1–9. DOI: 10.1038/s41598-018-27521-y.
23. Zhao J., Cheng F., Zhao Z. Tissue-Specific Signaling Networks Rewired by Major Somatic Mutations in Human Cancer Revealed by Proteome-Wide Discovery. *Cancer Research*. 2017. Vol. 77. P. 2810–2821. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2460.
24. Cava C., Sabetian S., Castiglioni I. Patient-Specific Network for Personalized Breast Cancer Therapy with Multi-Omics Data. *Entropy*. 2021. Vol. 23. P. 225. DOI: 10.3390/e23020225.

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616-006.04 (61)

**ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ  
К РАКУ ШЕЙКИ МАТКИ**

**Ормонова Ж.А.**

*Медицинская клиника Жамал, Ош, e-mail: cliniczhamal@mail.ru*

Рак шейки матки (РШМ) является третьим наиболее распространенным злокачественным новообразованием у женщин во всем мире, и персистирующая инфекция онкогенными вирусами папилломы человека (ВПЧ) признана основным фактором риска. Это заболевание представляет собой значительное бремя для здоровья женщин, особенно тех, кто живет в развивающихся странах. Хотя инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) была однозначно вовлечена в этиопатогенез рака, она сама по себе недостаточно способствует злокачественной трансформации клеток шейки матки. Большинство ВПЧ-инфекций регрессируют спонтанно, и только небольшая часть женщин имеет стойкие инфекции, которые в конечном итоге приводят к злокачественным новообразованиям. Это говорит о том, что взаимодействия между инфекцией ВПЧ и другими кофакторами, безусловно, существуют в процессе канцерогенеза шейки матки, которые синергически способствуют дифференциальной восприимчивости человека к злокачественным новообразованиям. Несомненно, генетические факторы хозяина представляют собой основной элемент, участвующий в таком синергическом взаимодействии, и накопленные данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы в генах, связанных с апоптозом, играют важную роль в генетической восприимчивости к РШМ. В данном обзоре приведены наиболее современные аспекты генетической предрасположенности к РШМ.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирус папилломы человека, факторы риска, полиморфизм, гены, генетическая предрасположенность

**GENETIC PREDISPOSITION TO CERVICAL CANCER**

**Ormonova Zh.A.**

*Zhamal Medical Clinic, Osh, e-mail: cliniczhamal@mail.ru*

Cervical cancer (CC) is the third most common malignant neoplasm in women worldwide, and persistent infection with oncogenic human papillomavirus (HPV) is recognized as the main risk factor. This disease poses a significant health burden for women, especially those living in developing countries. Although human papillomavirus (HPV) infection has been unequivocally involved in the etiopathogenesis of cancer, it alone does not sufficiently contribute to the malignant transformation of cervical cells. Most HPV infections regress spontaneously, and only a small proportion of women have persistent infections that eventually lead to malignant neoplasms. This suggests that interactions between HPV infection and other cofactors certainly exist in the process of cervical carcinogenesis, which synergistically contribute to a person's differential susceptibility to malignant neoplasms. Undoubtedly, host genetic factors are the main element involved in such a synergistic interaction, and the accumulated data indicate that polymorphisms in genes associated with apoptosis play an important role in genetic susceptibility to CC. This review presents the most up-to-date aspects of genetic predisposition to CC.

**Keywords:** cervical cancer, human papillomavirus, risk factors, polymorphism, genes, genetic predisposition

Ежегодно в мире регистрируется более 600 тыс. новых случаев РШМ, при котором около половины больных погибают в течение одного года [1, 2]. Злокачественные новообразования шейки матки более характерны для развивающихся и неразвитых стран мира, чем для развитых государств [2]. Это обусловлено высокой распространенностью папилломавирусной инфекции и отсутствием скрининга в развивающихся государствах. Также высокая частота ВПЧ инфекции вызвана отсутствием программ вакцинации [3, 4]. Большинство инфекций, связанных с ВПЧ, подверженных высокому риску, являются преходящими, и лишь небольшая часть из них развивается в РШМ [5]. Также установлено, что большинство ВПЧ-инфекций регрессируют спонтанно, и только небольшая часть женщин имеет стойкие инфекции, которые в конечном итоге приводят к злокачественным новооб-

разованиям. Это говорит о том, что взаимодействия между инфекцией ВПЧ и другими кофакторами, безусловно, существуют в процессе канцерогенеза шейки матки, которые синергически способствуют дифференциальной восприимчивости человека к злокачественным новообразованиям [6]. Несомненно, генетические факторы хозяина представляют собой основной элемент, участвующий в таком синергическом взаимодействии, и накопленные данные свидетельствуют о том, что полиморфизмы в генах, связанных с апоптозом, играют важную роль в генетической восприимчивости к РШМ [7, 8]. Исследования семейной агрегации и оценки наследуемости предполагают значительный наследственный генетический компонент [9]. Будущие исследования, интегрирующие хозяина и вирусные, генетические и эпигенетические вариации, могут дополнительно прояснить сложные

взаимодействия хозяина и вируса. Карцинома шейки матки имеет наследуемый генетический компонент, но генетическая основа РШМ до сих пор недостаточно изучена.

Цель исследования – изучить по данным современных литературных источников генетическую предрасположенность женщин к раку шейки матки.

#### Материалы и методы исследования

Методы исследования включали поиск литературных источников с использованием ключевых слов – рак шейки матки, генетическая предрасположенность, эпигенетика, эпидемиология, гены, полиморфизм. Поиск охватывал период с 2010 по 2021 г. с анализом базы данных Медлайн, Пабмед, Кайхрейновской библиотеки. Используются основные результаты обзоров и эпидемиологических исследований методом «случай-контроль».

#### Результаты исследования и их обсуждение

Рак шейки матки является третьим или четвертым распространенным типом рака среди женщин во всем мире. Заражение вирусом папилломы человека высокого риска необходимо в большинстве случаев, но недостаточно для развития инвазивного РШМ.

Chen D. и др. (2013) провели общегеномное ассоциативное исследование 731 422 однонуклеотидных полиморфизмов или single nucleotide polymorphism (SNP) в 1075 случаях РШМ и 4014 контрольных субъектах и воспроизвели его в 1140 случаях и 1058 контрольных субъектах. Связь между SNP и РШМ оценивали с помощью относительных рисков (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ) с безусловной логистической регрессией. Все статистические тесты были двусторонними. Было обнаружено, что три независимых локуса главного комплекса гистосовместимости или the main histocompatibility complex (МНС) в области 6p21.3 были связаны с РШМ: первая находится рядом с МНС класса I полипептид-связанные последовательности гена (rs2516448; ОР = 1,42, 95% ДИ = 1.31 до 1,54; P =  $1.6 \times 10^{-18}$ ); второй – между HLA-DRB1 и с HLA-генотипом DQA1 (rs9272143; ОР = 0,67, 95% ДИ = 0,62 до 0,72; P =  $9,3 \times 10^{-24}$ ); и третья – В и HLA-DPB2 (rs3117027; ОР=1,25; 95% ДИ = 1,15 до 1,35; P =  $4,9 \times 10^{-8}$ ). Авторы также подтвердили ранее сообщенные ассоциации В\*0702 и DRB1\*1501-DQB1\*0602 с восприимчивостью и DRB1\*1301-DQA1\*0103-DQB1\*0603 с защитой от РШМ. Три новых локуса статистически независимы от этих специфических аллелей/гаплотипов чело-

веческого лейкоцитарного антигена. MICA кодирует мембраносвязанный белок, который действует как лиганд для NKG2D для активации противоопухолевых эффектов. Аллель риска rs2516448 находится в идеальном неравновесии сцепления с мутацией сдвига рамки A5.1, что приводит к усеченному белку. Функциональный анализ показывает, что женщины, несущие эту мутацию, имеют более низкие уровни мембраносвязанного протина [10].

Исследования генов-кандидатов и их геномных ассоциаций сообщают о связях между участком человеческого лейкоцитарного антигена или Human leukocyte antigens (HLA) и РШМ. Эти результаты представляют новые доказательства генетической восприимчивости к РШМ, в частности генов PAX8, CLPTM1L и HLA, предполагая нарушение апоптотических и иммунных функциональных путей. Несмотря на прогнозируемую генетическую наследуемость в диапазоне других гинекологических раковых заболеваний, до сих пор было идентифицировано лишь несколько локусов геномной восприимчивости. Поэтому Dhanya Ramachandran и Thilo Dörk (2021) основывались на том, что различные исследования методом случай-контроль обнаружили подтверждающие ассоциации для нескольких независимых вариантов риска в локусе 6p21.3 (HLA). Они рассмотрели варианты восприимчивости к РШМ, возникающие в результате общегеномных ассоциативных исследований и мета-анализа в больших когортах, и предложили 2q14 (PAX8), 17q12 (GSDMB) и 5p15.33 (CLPTM1L) как последовательно реплицируемые локусы восприимчивости к РШМ, не связанные с HLA. Авторы также обсудили имеющиеся доказательства для этих локусов, пробелы в знаниях, будущие перспективы и потенциальное влияние этих результатов на стратегии точной медицины для борьбы с раком шейки матки [11].

В продолжение данной дискуссии Dhanya Ramachandran с соавт. (2021) изучили связь геномных вариантов PAX8 и PBX2 при РШМ. Они исследовали два основных сигнала в этих локусах в независимой серии методом «случай-контроль», состоящей из 2578 случаев с дисплазией или РШМ и 1483 здоровых женщин. Они обнаружили значительные ассоциации для обоих вариантов, rs10175462 на PAX8 и rs2856437 на PBX2, с общим заболеванием шейки матки (rs10175462: относительный риск (ОР) = 0,82, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,74–0,91; P =  $2,4 \times 10^{-4}$ ; rs2856437: ОР = 1,52, 95% ДИ 1,14–2,02, P = 0,004). Оба варианта показали наличие

ассоциации с инвазивным плоскоклеточным раком шейки матки (rs10175462: OR = 0,80, 95% ДИ 0,68–0,94; P = 0,006; rs2856437: OR = 1,56, 95% ДИ 1,03–2,36, P = 0,036) и тяжелой дисплазией (rs10175462: OR = 0,79, 95% ДИ 0,70–0,90 P =  $1,9 \times 10^{-4}$ ; rs2856437: OR = 1,58, 95% ДИ 1,15–2,17, P = 0,005). Комбинированный анализ высокодифференцированной дисплазии и инвазивного РШМ также показал значимые ассоциации для обоих вариантов (rs10175462: OR 0,81, 95% ДИ 0,73–0,91, P =  $2,4 \times 10^{-4}$ ; rs2856437: OR = 1,57, 95% ДИ 1,18–2,10, P = 0,002). Для rs2856437 не было обнаружено ассоциации с низкодифференцированной дисплазией, в то время как rs10175462 показал слабые доказательства ассоциации (P = 0,05). Анализ РНК в образцах шейки матки показал, что транскрипты PAX8 были повышены при ВПЧ-положительных поражениях (P = 0,008), но это не наблюдалось в присутствии защитного минорного аллеля rs10175462. Генотип rs10175462 также коррелировал со сниженными уровнями lncRNA PAX8-AS1. Взятые вместе, эти результаты расширяют доказательства связи между вариантами геномного риска в области HLA (PBX2) с заболеванием шейки матки и поддерживают PAX8 в качестве первого последовательного локуса восприимчивости к РШМ, не связанного с HLA [12].

Патогенез РШМ зависит от взаимодействия между онкогенными свойствами ВПЧ и факторами хозяина. Генетические факторы, связанные с хозяином, включая наличие локусов восприимчивости к опухоли шейки матки, имеют существенное значение. Доклинические и общегеномные ассоциативные исследования (GWAS) сообщили об ассоциациях генетических вариаций в нескольких локусах восприимчивости к развитию РШМ. Однако многие из этих сообщений противоречивы [13, 14].

Sarah J. Bowden с коллегами (2021) провели исследование GWAS в когорте неродственных европейских людей, используя данные британского Биобанка, популяционной когорты, включающей 273 377 женщин в возрасте 40–69 лет за период с 13 марта 2006 г. по 1 октября 2010 г. Они использовали аддитивную одномерную модель логистической регрессии для анализа генетических вариантов, связанных с инвазивным РШМ или цервикальными интраэпителиальными неоплазиями, cervical intraepithelial neoplasia третьей степени (CIN3). Был проведен поиск репликации ассоциаций-кандидатов в FinnGen (Генетическая база Финляндии), большом независимом наборе данных из 128 123 человек. Авторы также использовали менделевский рандомизационный под-

ход с двумя выборками для изучения роли факторов риска в генетическом риске РШМ. Были включены 4769 CIN3 и инвазивные образцы случаев РШМ и 145 545 контрольных образцов в GWAS. Из 9 600 464 проанализированных и вмененных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) шесть независимых вариантов были связаны с CIN3 и инвазивным РШМ. Сюда вошли локусы rs10175462 (PAX8) и rs27069, сигналы на rs9272050, rs55986091 и rs9266183. Три SNP были реплицированы в независимом финском наборе данных 1648 инвазивных случаев рака шейки матки: PAX8 (rs10175462; p = 0,015), CLPTM1L (rs27069; p =  $2,54 \times 10^{-7}$ ) и HLA-DQA1 (rs9272050; p =  $7,90 \times 10^{-8}$ ). Менделевская рандомизация также подтвердила дополнительную роль курения (OR 2,46, 95% ДИ 1,64–3,69), старший возраст при первой беременности (OR = 0,80, ДИ 0,68–0,95) и количество сексуальных партнеров (OR = 1,95, 1,44–2,63) в риске развития РШМ [15].

Недавние общегеномные ассоциативные исследования (GWASs) у субъектов европейского происхождения выявили ассоциации между риском РШМ и тремя независимыми локусами, а также множественными классическими аллелями человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в бр21.3. Для поиска новых локусов, связанных с развитием РШМ, Dan Chen и др. (2016) провели объединенный анализ данных двух GWASs путем вменения более 10 млн генетических вариантов и 424 классических аллеля HLA для 1553 интраэпителиальной неоплазии 3 (CIN3), 81 случай РШМ и 4442 контроля в шведской популяции. Заметные результаты были подтверждены в независимом исследовании 961 пациента (827 с CIN3 и 123 с РШМ) и 1725 случаев контролей. Эти данные продемонстрировали повышенную поддержку ранее идентифицированным локусам в бр21.3 (rs9271898, P =  $1,2 \times 10^{-24}$ ; rs2516448,  $1,1 \times 10^{-15}$ ; и rs3130196,  $2,3 \times 10^{-9}$  соответственно), а также подтвердили ассоциации с общенными классическими аллелями HLA, включая HLA-B\*07:02,-B\*15:01,- DRB1\*13:01,- DRB1\*15:01,- DQA1\*01:03,- DQB1\*06:03 и-DQB1\*06:02. Кроме того, авторы идентифицировали и впоследствии реплицировали независимый сигнал в rs73730372 в бр21.3 (OR = 0,60, 95% ДИ = 0,54–0,67, P =  $3,0 \times 10^{-19}$ ), который, как было установлено, является локусом количественного признака экспрессии (eQTL) как HLA-DQA1, так и HLA-DQB1. Это один из самых сильных общих генетических защитных вариантов, идентифицированных до сих пор для CIN3. Также было обнаружено, что HLA-C\*07:02 связан с риском CIN3.

Данное исследование дает новое представление о патогенезе CIN3 [16].

МикроРНК может играть определенную роль в патогенезе РШМ, основываясь на увеличении или уменьшении нескольких специфических микроРНК, обнаруженных у пациентов с этим заболеванием. Клинические исходы РШМ значительно различаются, и их трудно предсказать. Одной из уникальных проблем в исследовании биомаркеров РШМ является отсутствие большого количества опухолевых тканей, поскольку большинство биопсий шейки матки относительно невелики. МикроРНК может влиять на репликацию ДНК ВПЧ, проливая больше света на наше понимание жизненного цикла ВПЧ и механистических основ онкогенеза, индуцированного ВПЧ. Кроме того, белки, обрабатывающие микроРНК, могут быть задействованы во время раннего развития РШМ. Онкопротеины E6 и E7 ВПЧ могут индуцировать сверхэкспрессию ферментов ДНК-метилтрансферазы, которые могут катализировать aberrантное метилирование генов, кодирующих белок и микроРНК. Методы диагностики РШМ включают анализ изменений уровней специфических микроРНК в сыворотке крови и определение aberrантного гиперметилического метилирования микроРНК. МикроРНК связаны с лекарственной устойчивостью и могут быть полезны в комбинированной терапии РШМ с другими лекарственными средствами [17].

Важной проблемой в современных онкологических исследованиях является профилактика, а также раннее выявление рака. Это включает также сложность прогнозирования прогрессирования ранних или предраковых поражений до инвазивного рака. В этом контексте характеристика и классификация предопухолевых поражений плоскоклеточного рака [интраэпителиальная неоплазия шейки матки (CIN)] являются важной задачей, имеющей большое клиническое значение. Во всем мире созданы программы скрининга с целью выявления и искоренения таких поражений, которые при отсутствии лечения могут перерасти в рак шейки матки. Из литературы известно, что около 5% случаев CIN 2 и 12% случаев CIN 3 прогрессируют до рака. Использование молекулярных маркеров, выделенных из цервикальной слизи, может помочь выявить эти случаи высокого риска и исключить ненужные биопсии или хирургическое лечение. Wittenborn J. и др. (2020) показали, что анализ микроРНК (миРНК) из цервикальной слизи 49 пациентов позволил провести различие между здоровыми пациентами и пациен-

тами с CIN 3. Панель микроРНК, используемая в комбинации, позволила провести высокозначимое тестирование ( $p < 0,0001$ ) статуса CIN 3. Параллельно статус вируса папилломы человека у пациенток, как наиболее важный фактор развития РШМ, значительно коррелировал с маркерами микроРНК hsa-miR-26b-5p, hsa-miR-191-5p и hsa-miR-143-3p, подгруппой из шести исходных микроРНК [18].

Плоскоклеточный рак шейки матки (CSCC) составляет значительную долю РШМ; таким образом, существует потребность в новых и неинвазивных диагностических биомаркерах для этой злокачественной опухоли. Sun D. и др. (2019) провели комплексный анализ набора данных из базы данных Gene Expression Omnibus для выявления дифференциально экспрессируемых генов (DegS) и дифференциально экспрессируемых микроРНК между CSCC, цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) и здоровыми контрольными субъектами. Далее они установили сети взаимодействия белок-белок и ДЕМРНК-ген-мишень, а также выполнили функциональную аннотацию генов-мишеней ДЕМРНК. В общей сложности было идентифицировано 1375 DEG и 19 ДЕМРНК в CIN по сравнению с нормальным контролем и 2235 DEG и 33 ДЕМРНК в CSCC по сравнению с CIN с помощью комплексного анализа. Данная сеть взаимодействия белок-белок указывает на то, что общие DEG, циклин B / циклин-зависимая киназа 1 (CDK1), CCND1, ESR1 и Aurora kinase A (AURKA), являются четырьмя главными генами-концентракторами. Ген-супрессор P53 был идентифицирован как значительно обогащенный сигнальный путь общих мишеней DegS и DEmiRNA соответственно. Авторы заключили, что в общей сложности четыре DEG (TYMS, SASH1, CDK1 и AURKA) и две ДЕМРНК (hsa-miR-21 и hsa-miR-99a) могут быть вовлечены в патогенез CIN и прогрессирование CIN в CSCC. Из них прогнозируется, что TYMS будет регулироваться hsa-miR-99a, а SASH1 будет регулироваться hsa-miR-21 [19].

### Заключение

Рак шейки матки является распространенным злокачественным заболеванием, которое представляет собой значительное бремя для здоровья женщин, особенно тех, кто живет в развивающихся странах. Хотя инфекция вируса папилломы человека (ВПЧ) была однозначно вовлечена в этиопатогенез рака, она сама по себе недостаточно способствует злокачественной трансформации клеток шейки матки. Несмотря



на прогнозируемую генетическую наследуемость в диапазоне других гинекологических раковых заболеваний, до сих пор было идентифицировано лишь несколько локусов геномной восприимчивости. Различные исследования ассоциации случай-контроль обнаружили подтверждающие данные для нескольких независимых вариантов риска в локусе бр21.3 (HLA), в то время как многие сообщения об ассоциациях с вариантами за пределами региона HLA еще предстоит подтвердить в других когортах. Три новых локуса в МНС могут влиять на восприимчивость к раку шейки матки *in situ*, включая аллель МІСА-А5.1, который может вызывать нарушение иммунной активации и повышенный риск развития опухоли. Эти результаты представляют новые доказательства генетической восприимчивости к раку шейки матки, в частности генов PAX8, CLPTM1L и HLA, предполагая нарушение апоптотических и иммунных функциональных путей. Будущие исследования, интегрирующие хозяина и вирусные, генетические и эпигенетические вариации, могут дополнительно прояснить сложные взаимодействия хозяина и вируса. Кроме этого, как показал обзор, в механизме злокачественной трансформации предопухлевых новообразований шейки матки в рак задействованы такие факторы, как микрорНК.

### Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68. P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
2. Arbyn M., Weiderpass E., Bruni L., de Sanjosé S., Saraiya M., Ferlay J., Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: A worldwide analysis. *Lancet Global Health*. 2020. Vol. 8. P. 191–203. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6.
3. Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F., de Sanjosé S. ICO HPV Information Centre Human Papillomavirus and Related Diseases Report-Germany. Summary Report. ICO/IARC Information Centre HPV Cancer. 2019. Available online: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/DEU.pdf?t=1575294458729> (дата обращения: 12.10.2021).
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – A brief historical account. *Virology*. 2009. Vol. 384. P. 260–265. DOI: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
5. Pimple S.A., Mishra G.A. Global strategies for cervical cancer prevention and screening. *Minerva Ginecol*. 2019. Vol. 71 (4). P. 313–320. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04397-1.
6. Goodman A. HPV testing as a screen for cervical cancer. *British Medical Journal*. 2015. Vol. 30. P. 350–2372. DOI: 10.1136/bmj.h2372.
7. Aalijahan H., Ghorbian S. Long non-coding RNAs and cervical cancer. *Experimental Molecular Pathology*. 2019. Vol. 106. P. 7–16. DOI: 10.1016/j.yexmp.2018.11.010.
8. Shing Cheng Tan, Ravindran Ankathil. Genetic susceptibility to cervical cancer: role of common polymorphisms in apoptosis-related genes. *Tumour Biology*. 2015. Vol. 36 (9). P. 6633–6644. DOI: 10.1007/s13277-015-3868-2.
9. He J., Huang B., Zhang K., Liu M., Xu T. Long non-coding RNA in cervical cancer: From biology to therapeutic opportunity. *Biomedical Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 127. P. 110209. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110209.
10. Chen D., Juko-Pecirep I., Hammer J., Ivansson E., Enroth S., Gustavsson I., Feuk L., Magnusson P.K., McKay J.D., Wilander E., Gyllensten U. Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer. *Journal National Cancer Institute*. 2013. Vol. 1. No. 105 (9). P. 624–633. DOI: 10.1093/jnci/djt051.
11. Dhanya Ramachandran, Thilo Dörk. Genomic Risk Factors for Cervical Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13. No. 13 (20). P. 5137. DOI: 10.3390/cancers13205137.
12. Ramachandran D., Wang Y., Schürmann P., Hülse F., Mao Q., Jentschke M., Böhmer G., Strauß H.G., Hirschhain C., Schmidmayr M., Müller F., Runnebaum I., Hein A., Koch M., Ruebner M., Beckmann M.W., Fasching P.A., Luyten A., Dürst M., Hillemanns P., Dörk T. Association of genomic variants at PAX8 and PBX2 with cervical cancer risk. *International Journal of Cancer*. 2021. Vol. 27. P. 345–356. DOI: 10.1002/ijc.33614.
13. Bahrami A., Hasanazadeh M., Shahidsales S., Farazestanian M., Hassanian S.M., Moetamani Ahmadi M., Maftouh M., Gharib M., Yousefi Z., Kadkhodayan S., Ferns G.A., Avan A. Genetic susceptibility in cervical cancer: From bench to bedside. *Journal Cell Physiology*. 2018. Vol. 233 (3). P. 1929–1939. DOI: 10.1002/jcp.26019.
14. Franceschi S. Genomic characterisation of cervical cancer and human papillomavirus: new opportunities for precision medicine. *Lancet Oncology*. 2021. Vol. 22 (4). P. 419–420. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00058-9.
15. Sarah J. Bowden, Barbara Bodinier, Ilkka Kalliala, Verena Zuber, Dragana Vuckovic, Triada Doulgeraki, Matthew D. Whitaker, Matthias Wielscher, Rufus Cartwright, Konstantinos K. Tsilidis, Phillip Bennett, Marjo-Riitta Jarvelin, James M. Flanagan, Marc Chadeau-Hyam, Maria Kyrgiou, FinnGen consortium. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *Lancet Oncology*. 2021. Vol. 22 (4). P. 548–557. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00028-0.
16. Dan Chen, Stefan Enroth, Han Liu, Yang Sun, Huibo Wang, Min Yu, Lian Deng, Shuhua Xu, Ulf Gyllensten. Pooled analysis of genome-wide association studies of cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN3) identifies a new susceptibility locus. *Oncotarget*. 2016. Vol. 5. No. 7 (27). P. 42216–42224. DOI: 10.18632/oncotarget.9916.
17. Shen S., Zhang S., Liu P., Wang J., Du H. Potential role of microRNAs in the treatment and diagnosis of cervical cancer. *Cancer Genetics*. 2020. Vol. 248. P. 25–30. DOI: 10.1016/j.cancergen.2020.09.003.
18. Wittenborn J., Weikert L., Hangarter B., Stickeler E., Maurer J. The use of micro RNA in the early detection of cervical intraepithelial neoplasia. *Carcinogenesis*. 2020. Vol. 31. No. 41 (12). P. 1781–1789. DOI: 10.1093/carcin/bgaa046.
19. Sun D., Han L., Cao R., Wang H., Jiang J., Deng Y., Yu X. Prediction of a miRNA-mRNA functional synergistic network for cervical squamous cell carcinoma. *Open Biology*. 2019. Vol. 9 (12). P. 2080–2092. DOI: 10.1002/2211-5463.12747.

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616-006.48

**ФАКТОРЫ РИСКА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ  
ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА****Сафарова С.А.К., Камарли З.П., Макимбетов Э.К.***Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

С каждым годом в мире растет заболеваемость опухолями головного мозга. Основную часть опухолей центральной нервной системы у взрослых составляют глиомы. Существует множество факторов риска, которые могут вызвать опухоли головного мозга. Среди них выделяют следующие этиологические факторы: вирусы, наследственные синдромы, воздействие мобильных телефонов и высокочастотных электромагнитных полей, профессиональные вредности, иммунные влияния, некоторые инфекционные агенты, ионизирующая радиация, химические вещества и другие. Но в большинстве случаев причины возникновения и развития опухолей головного мозга неизвестны. Обзор литературы показал, что имеется много работ, в которых изучается влияние факторов риска. В частности, эпидемиологические исследования не выявили достоверных связей радиочастотных волн и риска развития рака головного мозга. Однако были обнаружены некоторые работы, в которых указывалось на риск развития менингиом от воздействия высокочастотных магнитных колебаний. Также исследователями показано, что длительное использование мобильных телефонов (более 15 лет) способствует развитию опухолей центральной нервной системы. При этом радиочастотные поля или волны отнесены Международным агентством по исследованию рака к группе 2А вероятных канцерогенов для человека.

**Ключевые слова:** опухоли головного мозга, этиология, эпидемиология, ионизирующая радиация, электромагнитное излучение, мобильные телефоны, канцерогенез

**RISK FACTORS AFFECTING THE OCCURRENCE OF BRAIN TUMORS****Safarova S.A.K., Kamarli Z.P., Makimbetov E.K.***Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

The incidence of brain tumors is increasing every year in the world. The main part of tumors of the central nervous system in adults are gliomas. There are many risk factors that can cause brain tumors. Among them, the following etiological factors are distinguished: viruses, hereditary syndromes, exposure to mobile phones and high-frequency electromagnetic fields, occupational hazards, immune influences, some infectious agents, ionizing radiation, chemicals and others. But in most cases, the occurrence and development of brain tumors is unknown. A review of the literature has shown that there are many papers that study the effects of risk factors. In particular, epidemiological studies have not revealed reliable links about the effect of radio frequency waves on the risk of developing brain cancer. However, some studies have been found that indicated the risk of developing meningiomas from exposure to high-frequency magnetic vibrations. Researchers have also shown that long-term use of mobile phones (more than 15 years) promotes the development of tumors of the central nervous system. At the same time, radio frequency fields or waves are classified by the International Agency for Research on Cancer as group 2A probable carcinogens for humans.

**Keywords:** brain tumors, etiology, epidemiology, ionizing radiation, electromagnetic study, mobile phones, carcinogenesis

По эпидемиологическим оценкам, первичные злокачественные или доброкачественные опухоли головного мозга (ОГМ) ежегодно в США диагностируются примерно у 40 тыс. больных [1]. Существуют описательные и аналитические методы исследования в эпидемиологии. Описательные исследования характеризуют заболеваемость ОГМ, а также связанные с ними показатели смертности и выживаемости в зависимости от гистологического типа опухоли и демографических характеристик пациентов, таких как их возраст, пол и географический регион. Аналитические эпидемиологические исследования либо сравнивают риск развития опухолей мозга у людей с или без определенных характеристик (когортные исследования), либо сравнивают в анамнезе с ОГМ (случай-контроль исследования) для предоставления информации по широкому кругу возмож-

ных факторов риска, в том числе питание, курение, алкоголь, профессии, воздействие ионизирующих или неионизирующих радиаций, инфекции, аллергии, травмы головы, семейный анамнез и унаследованные полиморфизмы в генах, связанных с метаболизмом углеводов, окислительным метаболизмом и восстановлением ДНК. Из-за относительной редкости ОГМ большинство аналитических исследований являются исследованиями по типу случай-контроль [2].

Молекулярные опухолевые маркеры, которые предсказывают выживаемость и реакцию на лечение. Что касается факторов риска, то исследования наследственной восприимчивости и конститутивных полиморфизмов в генах, имеющих отношение к канцерогенезу (например, генов репарации ДНК и детоксикации и чувствительности к мутагенам), выявили провокационные результаты. Была обнаружена обратная

связь аллергии в анамнезе с риском развития глиомы, а также сообщение об обратной связи глиомы с некоторыми инфекциями. Это предполагало возможную роль иммунных факторов в генезе или прогрессировании глиомы. В последние годы описаны данные о влиянии мобильных телефонов и электромагнитных полей и причинно-следственной связи с ОГМ. Доказанные причины ОГМ – это редкие наследственные синдромы, терапевтическое облучение и подавление иммунитета, приводящие к возникновению лимфом головного мозга. Прогресс в понимании первичных ОГМ может быть достигнут в результате исследований четко определенных гистологических и молекулярных типов опухолей, включающих оценку потенциально значимой информации о восприимчивости субъекта и экологических и неунаследованных эндогенных факторов (вирусы, радиация и канцерогенные или защитные химические воздействия через диету, профессии, окислительный метаболизм или другие источники) [3].

Растет интерес к пониманию причин ОГМ, поскольку прогноз для пациентов с глиобластомой и другими типами опухолей остается мрачным. Поэтому значительный прогресс в молекулярной классификации опухолей привел к возможности выявления этиологически однородных подмножеств опухолей. Более того, быстро растущая характеристика потенциально значимых генов создала возможность определить, какие гены могут сделать человека восприимчивым или устойчивым к ОГМ и какие гены могут привести к особой чувствительности к этиологическим агентам окружающей среды. Есть надежда, что такие знания в конечном итоге приведут к разработке реальных стратегий профилактики ОГМ. Кроме того, такие гены могут играть определенную роль в прогрессировании заболевания и чувствительности или устойчивости к радиации или медикаментозному лечению [4].

Цель научного обзора состояла в анализе современных данных о рисках возникновения опухолей головного мозга.

#### **Материалы и методы исследования**

В этой статье обобщены недавние обширные обзоры по эпидемиологии ОГМ. Был проведен поиск терминов «опухоль головного мозга или глиома или глиобластома или рак головного мозга» и «эпидемиология или факторы риска» в MEDLINE, PUBMED и др. для соответствующих статей, опубликованных в период с 2010 по 2021 г. Были использованы реестры рака и онлайн-источники для некоторых описательных эпиде-

миологических данных. Для аналитической эпидемиологии мы включили исследования случай-контроль и когортные исследования.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

##### ***Описательная эпидемиология***

Описательные эпидемиологические исследования ОГМ основаны на нескольких регулярно обновляемых источниках информации, многие из которых в настоящее время доступны в интернете. Так, Северо-Американская ассоциация раковых регистров ([www.naacr.org](http://www.naacr.org)), охватывает около 45% населения США и около 90% населения Канады. Международное агентство по исследованию рака (МАИР) ([www.iarc.fr](http://www.iarc.fr)), ежегодно выпускает монографии по статистике заболеваемости злокачественными опухолями и показатели смертности на пяти континентах [5].

Первичные опухоли головного мозга входят в топ-10 причин смертности от рака в США). Почти 13 000 человек ежегодно умирают от этих опухолей в США. Примерно у 11-12 на 100 000 человек в США ежегодно диагностируется первичная ОГМ, а у 6–7 на 100 000 диагностируется первичная злокачественная ОГМ. Почти у 1 из 1300 детей разовьется та или иная форма первичной ОГМ в возрасте до 20 лет. В структуре онкологической заболеваемости у детей примерно 23% составили ОГМ, и около четверти случаев смерти от рака у детей были вызваны злокачественной ОГМ. На злокачественные ОГМ приходилось 1% всех вновь диагностированных случаев рака у взрослых и 2% смертей, связанных с раком [6].

Глиома и другие нейроэпителиальные опухоли составляют 49% первичных ОГМ, а менингиомы являются следующими наиболее частыми гистологическими типами (27%). Неоплазия – это большое семейство разнообразных заболеваний с общей основной патологией, характеризующейся неконтролируемым клеточным ростом и делением. Основываясь на поведении, первичные новообразования можно разделить на две основные группы: доброкачественные (или незлокачественные) и злокачественные. По сравнению с доброкачественными опухолями злокачественные новообразования проявляют большую степень анаплазии и обладают свойствами инвазии и метастазирования [7].

##### ***Факторы риска***

###### ***Возраст и пол пациентов***

Для всех первичных ОГМ средний возраст пациента в начале заболевания составляет около 54 лет. Для глиобластомы

и менингиомы средний возраст начала заболевания составляет 62 года. Распределение по возрасту различается в зависимости от локализации опухоли и типа гистологии, что указывает на вероятность множества различных этиологических факторов для различных гистологических типов. Например, заболеваемость менингиомой увеличивается с возрастом, за исключением небольшого снижения в возрастной группе 85 лет и старше. И, наоборот, астроцитомы и глиобластомы достигают пика заболеваемости в возрасте от 65 до 74 лет, а олигодендроглиома – в возрасте от 35 до 44 лет. Некоторые из этих различий могут отражать различия в методах диагностики и доступе к диагностике в разных возрастных группах. Представляется вероятным, что продолжительность воздействия, необходимая для злокачественной трансформации, количество генетических изменений, необходимых для возникновения клинического заболевания, или ухудшение иммунного надзора с возрастом могут быть причиной этих типов опухолей, частота которых увеличивается с возрастом [8].

Интригующей и пока еще не полностью объясненной особенностью эпидемиологии ОГМ является пик заболеваемости у детей раннего возраста, некоторые из которых, но не все, связаны с медуллобластомой и другими опухолями примитивного нейроэктодермального происхождения. Менингиомы поражают примерно на 80% больше женщин, чем мужчин; опухоли черепных и спинномозговых нервов и селлярной области поражают мужчин и женщин почти одинаково; а остальные типы первичных опухолей головного мозга чаще встречаются у мужчин, чем у женщин. Например, глиомы поражают примерно на 40% больше мужчин, чем женщин. Также было показано, что разница в заболеваемости по полу при глиобластоме начала проявляться у женщин примерно в возрасте менархе, и была наибольшей в возрасте менопаузы и впоследствии уменьшалась, что позволяет предположить, что женские гормоны могут оказывать защитное действие. Любая всеобъемлющая теория распространения и причин ОГМ должна объяснять биологические и социальные факторы, которые объясняют эти последовательно наблюдаемые половые различия [9].

#### *Временные тенденции заболеваемости и смертности*

Интерпретация увеличения заболеваемости первичными злокачественными ОГМ (особенно среди пожилых людей) осложняется и объясняется главным образом улучшением диагностических процедур с по-

мощью КТ и МРТ, большей доступностью нейрохирургов, изменением моделей доступа к медицинской помощи, изменениями в диагностике и развитием медицинских подходов к пожилым пациентам [10].

С 1983 по 1986 г. произошел резкий рост заболеваемости ОГМ среди лиц до 15 лет в сочетании со снижением показателей смертности в этой возрастной группе за этот период времени. В отсутствие каких-либо прорывов в терапии это наблюдение привело исследователей к тому, что они предположили, что это связано с внедрением новой классификации опухолей мозга. При этом ранее классифицированные опухоли как «доброкачественные» и, следовательно, не учитываемые позже были обозначены как «злокачественные» [11].

Другое предлагаемое объяснение заключается в том, что на показатели заболеваемости ОГМ могли повлиять повышенное употребление парацетамола вместо аспирина в педиатрической практике с 1980-х гг.; хотя аспирин хорошо рекомендовал себя в качестве профилактики рака толстой кишки, данных не существует, чтобы поддерживать защитный эффект против опухолей головного мозга. Другая гипотеза роста заключалась в том, что более широкое использование МРТ выявляло опухоли головного мозга у детей на ранних стадиях заболевания; однако впоследствии показатели не снизились [12].

Изучение временных тенденций заболеваемости глиомами высокой степени злокачественности, по сравнению с глиомами низкой степени, показало близкое совпадение показателей среди людей в возрасте от 15 до 44 лет, но было выявлено резкое расхождение показателей в отношении высокодифференцированных (увеличивающихся или стабильных тенденций) и низкодифференцированных (уменьшающихся тенденций) глиом среди лиц в возрасте 45 лет и старше [13].

Было показано, что с 1985 по 1994 г. показатели заболеваемости медуллобластомой (и другими примитивными нейроэктодермальными опухолями), краниофарингиомой, менингиомой и смешанной глиомой оставались более или менее постоянными. Повышенные показатели заболеваемости глиобластомой, олигодендроглиомой и астроцитомой были уравновешены снижением заболеваемости глиомой и астроцитомой [13].

В Швеции заболеваемость детской астроцитомой среди детей в возрасте 0–15 лет показала статистически значимый рост по сравнению с 1973 по 1992 г. и увеличилась больше среди девочек, чем среди мальчиков. U. Hjalmarsson и др. (1999) утверждают,

что, поскольку увеличение в основном связано с девочками, диагностические изменения вряд ли объяснят их появление. Не наблюдалось увеличения эпендимом, примитивных нейроэктодермальных опухолей или медуллобластом [14].

Хотя факторы окружающей среды были задействованы в некоторых аналитических эпидемиологических исследованиях, до сих пор не выявлено факторов риска, обуславливающих большой процент ОГМ. По этой причине не было предпринято никаких попыток объяснить временные тенденции количественно на основе изменений факторов окружающей среды. Одна интригующая возможность состоит в том, что аллергические состояния, частота которых растет, могут обеспечивать защиту от глиом низкой степени, но не высокой степени [15].

Диагностические расхождения избыточны для злокачественных ОГМ, что еще больше усложняет попытки охарактеризовать и интерпретировать временные тенденции. Отмечено, что большие расхождения выявлены для таких опухолей, как анапластическая астроцитома (57%) и астроцитомы (38%). Усилия по стандартизации гистопатологической характеристики этих сложных опухолей облегчат интерпретацию будущих тенденций. Показатели заболеваемости могут различаться в разных исследованиях просто из-за различий в определениях и методологиях, а данные реестра страдают от ошибок в определении, связанных с различиями в отчетности и различиями в доступности медицинской помощи. Например, популяционное исследование в двух английских графствах показало, что очень высокий уровень заболеваемости ОГМ (21 на 100 000 населения) объясняется повышенными усилиями по выявлению случаев. Сложность анатомических, патологических и клинических классификаций опухолей головного мозга сама по себе проблематична, и существуют разногласия по поводу того, как некоторые гистологии опухолей, особенно смешанные типы опухолей, могут быть классифицированы правильно. В будущем эта трудность может потребовать более широкого использования генетических или других маркеров в сочетании с невропатологическим диагнозом. Прежде всего, единый, точный и беспристрастный метод регистрации как доброкачественных, так и злокачественных опухолей головного мозга у взрослых и детей помог бы уточнить различия в частоте опухолей головного мозга [5, 16].

#### *Беспроводные телефоны*

Мобильные телефоны являются наиболее распространенным типом беспро-

водных телефонов, и в настоящее время они используются повсеместно: в 2019 г. было подписано 8,3 млрд абонентов. Так называемые телефоны-сумки и автомобильные телефоны были представлены в начале 1980-х гг., но радиочастотное воздействие на голову от этих устройств было очень низким, и считается, что оно не имеет отношения к ОГМ [17].

Портативные мобильные телефоны (аналоговые, 450 МГц или 800/900 МГц) впервые появились в 1984 г. в США, а с 1987 г. – в странах Северной Европы. Последующие поколения цифровых мобильных телефонов появлялись примерно каждый десятый год: 2G (GSM 900/1800 МГц) в начале 1990-х гг., 3G (UMTS, 1900 МГц) в начале 2000-х гг., 4G (LTE, 800/2600 МГц) в начале 2010-х гг. [18].

Воздействие радиочастотной волны выше 6 ГГц, связанное с мобильным телефоном, будет происходить при полном развертывании сетей 5G. Учитывая короткий промежуток времени с момента внедрения этой технологии, еще рано говорить о данном воздействии.

Воздействие, представляющее интерес для опухолей в области головы, состоит из радиочастотной энергии, излучаемой портативными мобильными телефонами во время голосовых вызовов, когда устройство находится в контакте с головой. Связь и передача данных от и к устройствам устанавливаются и регулируются базовыми станциями. Периодические сигналы для обновления местоположения и возможного трафика, возникающие, когда устройство находится в режиме ожидания, возможно, не имеют отношения к воздействию на голову, поскольку телефон обычно не держится рядом с ней [19].

#### *Экологические источники*

В факторы риска некоторые авторы включили исследования, посвященные рискам новообразований в связи с радиочастотным воздействием от радио- и телевизионных мачт, базовых станций или любых других стационарных передатчиков. В принципе, представляющим интерес показателем воздействия является средняя или совокупная доза для всего тела. Поскольку доза не может быть измерена напрямую, эпидемиологические исследования обычно основывались на измеренных или смоделированных уровнях электрических полей, магнитных полей или плотности мощности по месту жительства испытуемых или на грубых показателях воздействия, таких как расстояние до источника воздействия [20].

Для определенного передатчика электрическое поле в луче уменьшается с расстоянием от источника. При условии, что расстояние

объективно записано (например, получено из геокодов), расстояние от источника может быть информативным для антенн с примерно изотропной схемой передачи. Обычно это относится к крупным широко-вещательным передатчикам, хотя необходимо проявлять особую осторожность, когда в одно и то же исследование включаются разные передатчики. Напротив, расстояние от базовой станции является плохим показателем воздействия радиочастотной волны в помещении из-за сложных характеристик распространения излучения антенн базовой станции, включая эффекты экранирования и многократные отражения от стен домов и других зданий [21].

#### *Профессиональные воздействия*

Преыдушие обзоры эпидемиологических исследований риска развития рака в связи с профессиональным радиочастотным воздействием считали доказательств неинформативными из-за противоречивых результатов в разных исследованиях, на которые повлияли серьезные ограничения в оценке воздействия и неконтролируемое смещение [22]. Предвзятость в определении результатов исследования из-за выборочного упоминания радиочастотного воздействия для профессий, подверженных повышенному риску развития рака, была дополнительной проблемой в этих обзорах.

В некоторых исследованиях была улучшена характеристика воздействия с использованием экспертной оценки и матриц воздействия на рабочем месте или источнике. Существующие аппараты профессионального радиочастотного воздействия предоставляют оценки воздействия, часто основанные на небольшом количестве измерений для каждого источника, и могут быть неинформативными о вероятности воздействия на работников [23].

Мобильные телефоны, по мнению M. Röösli и др. (2019), являются наиболее важным источником воздействия радиочастотного электромагнитного поля на мозг и слюнные железы. Вопрос о том, подразумевает ли это воздействие риск развития рака, рассматривался в нескольких исследованиях «случай-контроль» и нескольких когортных исследованиях. Метаанализ этих исследований не показывал повышенного риска развития опухолей менингиомы, гипофиза и слюнных желез. Для глиомы и невриномы слухового нерва результаты неоднородны, и лишь в немногих исследованиях «случай-контроль» сообщается о существенно повышенных рисках. Однако эти повышенные риски не согласуются с наблюдаемыми тенденциями заболеваемости во времени, которые считаются ин-

формативными для этой конкретной темы из-за резкого увеличения использования мобильных телефонов, наличия практически полных данных регистра рака из многих стран и ограниченного числа известных конкурирующих факторов риска окружающей среды [24].

Быстро меняющиеся технологии и интенсивное использование телефонов, излучающих радиочастотное электромагнитное поле, создают проблему для общественного здравоохранения. За последние несколько лет число пользователей мобильных телефонов, а также использование и воздействие других беспроводных передающих устройств возросло. L.L. Morgan и др. (2015) считают, что французское национальное исследование CERENAT является важным дополнением к литературе, оценивающей использование мобильных телефонов и риска развития ОГМ. Вывод CERENAT о повышенном риске глиомы согласуется с исследованиями, в которых оценивалось использование мобильных телефонов в течение десятилетия или дольше, и подтверждает те, которые показали риск развития менингиомы при использовании мобильных телефонов. Авторы пришли к выводу, что радиочастотные поля должны быть отнесены к группе 2A вероятных канцерогенов для человека в соответствии с критериями, используемыми Международным агентством по исследованию рака (Лион, Франция). Необходимо собрать дополнительные данные о воздействии мобильных и беспроводных телефонов, базовых станций мобильной связи и маршрутизаторов Wi-Fi для оценки их воздействия на здоровье населения. Авторы рекомендуют использовать принцип «как можно реже, насколько это возможно» для использования этой технологии, в то время как предпринимаются серьезные междисциплинарные усилия по подготовке исследователей в области биоэлектромагнетизма и обеспечению мониторинга потенциального воздействия радиочастотной волны на здоровье [25].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) осуществляет текущий проект по оценке потенциальных последствий воздействия радиочастотных электромагнитных полей (на здоровье населения в целом и для работающего населения).

S. Lagorio и др. (2021) оценили качество и достоверность доказательств, представленных наблюдательными исследованиями на людях, для причинно-следственной связи между воздействием радиочастотной волны и риском опухолевых заболеваний. Авторы хотят провести когортные исследования и исследования «случай-контроль»,

в которых будут изучаться риски неоплазии в связи с тремя типами воздействия радиочастотной волны: ближнее поле, локализованное на голове, воздействие при использовании беспроводного телефона; дальнее поле, воздействие на все тело, воздействие на окружающую среду от стационарных передатчиков; профессиональное воздействие в ближнем / дальнем поле от использования портативных передатчиков или оборудования, излучающего радиочастотные излучения на рабочем месте. Хотя никаких ограничений по типу опухоли применяться не будет, внимание будет сосредоточено на отдельных новообразованиях центральной нервной системы (мозг, мозговые оболочки, гипофиз, слуховой нерв) и опухолях слюнных желез; опухоли головного мозга и лейкемии [26].

### Заключение

Таким образом, в генезе опухолей центральной нервной системы можно выделить несколько групп факторов риска. Эти этиологические аспекты включают генетические факторы, наследственную предрасположенность, хромосомные нарушения, полиморфизм генов, экологические воздействия (профессиональные вредности, химикаты), образ жизни, особенности диеты или питания. Отдельно находятся доказанные факторы риска, такие как ионизирующая радиация, воздействие терапевтического рентгеновского облучения, использование химиотерапии при солидных опухолях и гемобластозах. Обзор литературных данных показал, что влияние высокочастотных волн или колебаний на риск развития опухолей головного мозга еще не выяснено до конца и необходимы дальнейшие исследования. В заключение эпидемиологические исследования не предполагают увеличения риска опухолей головного мозга или слюнных желез при использовании мобильных телефонов, хотя сохраняется некоторая неопределенность в отношении длительных латентных периодов (> 15 лет), редких подтипов опухолей головного мозга и использования мобильных телефонов в детстве.

### Список литературы

1. Casjens S., Brüning T., Taeger D. Cancer risks of fire-fighters: a systematic review and meta-analysis of secular trends and region-specific differences. *International Archive Occupational Environment Health*. 2020. Vol. 93. P. 839–852.
2. Arroyave W.D., Mehta S.S., Guha N., Pam Schwingl P., Taylor K.W., Glenn B., Elizabeth G. Radke E.G., Vilahur N., Carreón T., Nachman R.M., Lunn R.M. Challenges and recommendations on the conduct of systematic reviews of observational epidemiologic studies in environmental and occupational health. *Journal Exposure Science Environment Epidemiology* 2021. Vol. 31. P. 21–30.
3. Cao B., Soerjomataram I., Bray F. In: *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention*. Wild C.P., Weiderpass E., Stewart B.W., editors. IARC Press; Lyon: 2020. The burden and prevention of premature deaths from noncommunicable diseases, including cancer: a global perspective. 245 p.
4. Fredrik J Swartling, Matko Čančer, Aaron Frantz, Holger Weishaupt, Anders I Persson. Deregulated proliferation and differentiation in brain tumors. *Cell Tissue Research*. 2015. Vol. 359 (1). P. 225–254.
5. Baan R., Grosse Y., Lauby-Secretan B., Ghisassi F.E., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Islami F., Galichet L., Straif K., WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of radiofrequency electromagnetic fields. *Lancet Oncology*. 2011. Vol. 12. P. 624–626.
6. Quinn T. Ostrom, Gino Cioffi, Haley Gittleman, Nirav Patil, Kristin Waite, Carol Kruchko, Jill S Barnholtz-Sloan. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology* 2019. Vol. 21. No. 5. P. 1–100.
7. Kenneth Aldape, Kevin M. Brindle, Louis Chesler, Rajesh Chopra, Amar Gajjar, Mark R. Gilbert, Nicholas Gottardo, David H. Gutmann, Darren Hargrave, Eric C. Holland, David T.W. Jones, Johanna A. Joyce, Pamela Kearns, Mark W. Kieran, Ingo K. Mellinghoff, Melinda Merchant, Stefan M. Pfister, Steven M. Pollard, Vijay Ramaswamy, Jeremy N. Rich, Giles W. Robinson, David H. Rowitch, John H. Sampson, Michael D. Taylor, Paul Workman, Richard J. Gilbertson. Challenges to curing primary brain tumours. *Natural Review Clinical Oncology*. 2019. Vol. 16. No. 8. P. 509–520.
8. Krissie Lenting, Roel Verhaak, Mark ter Laan, Pieter Wesseling, William Leenders. Glioma: experimental models and reality. *Acta Neuropathology*. 2017. Vol. 133 (2). P. 263–282.
9. Margaret Wrensch, Yuriko Minn, Terri Chew, Melissa Bondy, Mitchel S. Berger. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 2002. Vol. 4. No. 4. P. 278–299.
10. Alfred I. Neugut, Paul Sackstein, Grace C. Hillyer, Judith S. Jacobson, Jeffrey Bruce, Andrew B. Lassman, Philip A. Stieg. Magnetic Resonance Imaging-Based Screening for Asymptomatic Brain Tumors: A Review. *Oncologist*. 2019. Vol. 24. No. 3. P. 375–384.
11. Takashi Komori. Grading of adult diffuse gliomas according to the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Laboratory Investigation*. Vol. 102. P. 126–133 (2022).
12. Gail M.H., Altman D.G., Cadarette S.M., Collins G., Evans S. Jw., Sekula P., Williamson E., Woodward M. Design choices for observational studies of the effect of exposure on disease incidence. *British Medical Journal Open*. Vol. 2019. P. 9.
13. Legler J.M., Ries L.A., Smith M.A., Warren J.L., Heineman E.F., Kaplan R.S., Linet M.S. Cancer surveillance series [corrected]: brain and other central nervous system cancers: recent trends in incidence and mortality. *Journal National Cancer Institute*. 1999. Vol. 18. No. 91 (16). P. 1382–1390. DOI: 10.1093/jnci/91.16.1382.
14. Hjalmar U., Kulldorff M., Wahlqvist Y., Lannering B. Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973–1992: a population-based study of pediatric brain tumors. *Cancer*. 1999. Vol. 1. No. 85 (9). P. 2077–2090.
15. Jensen-Jarolim E., Bax H.J., Bianchini R., Capron M., Corrigan C., Castells M., Dombrowicz D., Daniels-Wells T.R., Fazekas J., Fiebiger E., Gatault S., Gould H.J., Janda J., Josephs D.H., Karagiannis P., Levi-Schaffer F., Meshcheryakova A., Mescheriakova D., Mekori Y., Mungenast F., Nigro E.A., Penichet M.L., Redegeld F., Saul L., Singer J., Spicer J.F., A.G. Siccardi E., Spillner, Turner M.C., Untermayr E., Vangelista L., Karagiannis S.N. Allergo Oncology – the impact of allergy in oncology: EAACI position paper. *Allergy*. 2017. Vol. 72. No. 6. P. 866–887.

16. Hiba A Wanis, Henrik Møller, Keyoumars Ashkan, Elizabeth A Davies. The incidence of major subtypes of primary brain tumors in adults in England 1995–2017. *Neuro-Oncology*. 2021. Vol. 23. No. 8. P. 1371–1382.
17. Cardis E., Armstrong B.K., Bowman J.D., Giles G.G., Hours M., Krewski D., McBride M., Parent M.E., Sadetzki S., Woodward A., Brown J., Chetrit A., Figuerola J., Hoffmann C., Jarus-Hakak A., Montestrucq L., Nadon L., Richardson L., Villegas R., Vrijheid M. Risk of brain tumours in relation to estimated RF dose from mobile phones: results from five Interphone countries. *Occupational Environment Medicine*. 2011. Vol. 68. P. 631–640.
18. Birks L.E., van Wel L., Liorni I., Pierotti L., Guxens M., Huss A., Milena Foerster, Capstick M., Eeftens M., Marroun H., Estarlich M., Gallastegi M., Safont L.G., Joseph W., Santa-Marina L., Thielens A., Torrent M., Vrijkotte T., Wiart J., Rössli M., Cardis E., Vermeulen R., Vrijheid M. Radiofrequency electromagnetic fields from mobile communication: Description of modeled dose in brain regions and the body in European children and adolescents. *Environment Research*. 2021. Vol. 193. 110505. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110505.
19. Cabré-Riera A., Marroun H.E., Muetzel R. van Wel L., Liorni I., Arno Thielens A., Birks L.E., Pierotti L., Huss A., Joseph W., Wiart J., Capstick M., Hillegers M., Vermeulen R., Cardis E., Vrijheid M., White T., Rössli M., Tiemeier H., Guxens M. Estimated whole-brain and lobe-specific radiofrequency electromagnetic fields doses and brain volumes in preadolescents. *Environment International*. 2020. Vol. 142. 105808. DOI: 10.1016/j.envint.2020.105808.
20. Bortkiewicz A., Gadzicka E., Szymczak W. Mobile phone use and risk for intracranial tumors and salivary gland tumors – A meta-analysis. *International Journal Occupational Medicine Environment Health*. 2017. Vol. 30. P. 27–43.
21. Choi Y.J., Moskowitz J.M., Myung S.K., Lee Y.R., Hong Y.C. Cellular phone use and risk of tumors: Systematic review and meta-analysis. *International Journal Environment Research Public Health*. 2020. Vol. 2. No. 17 (21). P. 8079.
22. Cleo G., Scott A.M., Islam F., Julien B., Elaine Beller E. Usability and acceptability of four systematic review automation software packages: a mixed method design. *Systematic Reviews*. 2019. Vol. 8. P. 145.
23. Chapman S., Azizi L., Luo Q.F., Sitas F. Has the incidence of brain cancer risen in Australia since the introduction of mobile phones 29 years ago? *Cancer Epidemiology*. 2016. Vol. 42. P. 199–205.
24. Rössli M., Lagorio S., Schoemaker M.J., Schüz J., Feychting M. Brain and Salivary Gland Tumors and Mobile Phone Use: Evaluating the Evidence from Various Epidemiological Study Designs. *Annual Review Public Health*. 2019. Vol. 1. No. 40. P. 221–238. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-040218-044037.
25. Morgan L.L., Miller A.B., Sasco A., Davis D.L. Mobile phone radiation causes brain tumors and should be classified as a probable human carcinogen (2A) (review). *International Journal Oncology*. 2015. Vol. 46. No. 5. P. 1865–1871. DOI: 10.3892/ijo.2015.2908.
26. Lagorio S., Blettner M., Baaken D., Feychting M., Karipidis K., Loney T., Orsini N., Rössli M., Paulo M.S., Elwood M. The effect of exposure to radiofrequency fields on cancer risk in the general and working population: A protocol for a systematic review of human observational studies. *Environment International*. 2021. Vol. 157. P.106828. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106828.



СТАТЬИ

УДК 616-006.61:615.06

**КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ  
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ  
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

**Ажимаматова Ж.Т.**

*Ошский межобластной центр онкологии, Ош, e-mail: ajyldyz1979@mail.ru*

В данной оригинальной статье представлены результаты изучения функционального состояния больных местнораспространенным раком шейки матки (РШМ) в процессе неoadьювантной полихимиотерапии. Злокачественные опухоли шейки матки занимают среди женских новообразований второе место после новообразований молочной железы в Кыргызской Республике. За 6 лет (2013–2018 гг.) были изучены 128 больных с впервые диагностированным и гистологически подтвержденным РШМ. Злокачественные опухоли находились на стадии местного распространения T2-3No-Mo (TNM). Три цикла неoadьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) получили 128 пациенток, из них 60 получили препарат Мексидол. Шестьдесят восемь пациенток местнораспространенным РШМ мексидол не получали, и им проводилась стандартная химиотерапия (Цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> и Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>). Изучены показатели по данным электрокардиографии и эхокардиографии. Кардиотоксичность была оценена по таким показателям, как конечный диастолический размер (КДР) и во время сокращения – конечный систолический размер (КСР), полость левого желудочка – конечный диастолический объем (КДО) в конце диастолы и фракцию выброса (ФВ) левого желудочка по методу Симпсона, сердечный индекс – СИ легочной артерии (мин/м<sup>2</sup>). Использование мексидола в сочетании с неoadьювантной полихимиотерапией достоверно снижает кардиотоксичность.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, неoadьювантная полихимиотерапия, электрокардиография, эхокардиография, кардиотоксичность

**CARDIOTOXICITY OF NEOADJUVANT POLYCHEMOTHERAPY  
FOR LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

**Azhimamatova Zh.T.**

*Osh Interregional Cancer Center, Osh, e-mail: ajyldyz1979@mail.ru*

This original article presents the results of studying the functional state of patients with locally advanced cervical cancer (PCC) in the process of neoadjuvant polychemotherapy. Malignant tumors of the cervix occupy the second place among female neoplasms after breast neoplasms in the Kyrgyz Republic. For 6 years (2013-2018), 128 patients with newly diagnosed and histologically confirmed breast cancer were studied. Malignant tumors were at the stage of local spread of T2-3No-Mo (TNM). Three cycles of neoadjuvant polychemotherapy (NAPHT) were received by 128 patients, 60 of them received the drug Mexidol. Sixty-eight patients with locally advanced breast cancer did not receive mexidol and they underwent standard chemotherapy (Cisplatin (75mg/m<sup>2</sup>) and Paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>). The indicators were studied according to electrocardiography and echocardiography. Cardiotoxicity was assessed by such indicators as the final diastolic size (CDR) and during contraction – the final systolic size (CSR), the cavity of the left ventricle – the final diastolic volume (CDR) at the end of the diastole and the ejection fraction (LV) of the left ventricle according to the Simpson method, cardiac index – SI of the pulmonary artery (min/m<sup>2</sup>). The use of mexidol in combination with neoadjuvant polychemotherapy significantly reduces cardiotoxicity.

**Keywords:** cervical cancer, neoadjuvant polychemotherapy, electrocardiography, echocardiography, cardiotoxicity

В 2018 г. в мире было зарегистрировано 569 847 случаев заболеваемости раком шейки матки (РШМ), и умерло в том же году 311 365 женщин от данной патологии [1]. Если рассмотреть всю структуру заболеваемости раком, то РШМ составляет 3,2%, а в структуре смертности – 3,3% [2]. В структуре онкологической заболеваемости в Кыргызской Республике первое место занимает рак молочной железы – 19,2%, второе место РШМ – 12,7%. В 2019 г. зарегистрировано всего 624 новых случая рака молочной железы, 408 случаев РШМ [3]. Согласно проведенным исследованиям четко доказана эффективность предоперационной, или неoadьювантной, полихимиотерапии (НАПХТ) при местнораспространенном РШМ. При этом значительно улучшались показатели как безрецидивной,

так и общей выживаемости больных [4, 5]. В качестве НАПХТ эффективно используются многие лекарственные средства. В их числе препараты платины и таксаны проявили хорошую безопасность, относительно низкую токсичность и высокую клиническую эффективность [6]. Клиницистами широко освещаются проблемы токсического действия специального лечения, в частности химиолучевой терапии у больных РШМ. При этом нарушаются функции различных органов и систем: сердечно-сосудистой, гастроинтестинальной, кровяной, мочеполовой и других [7, 8].

Цель исследования – изучить функциональные возможности сердечно-сосудистой системы у больных местнораспространенным раком шейки матки в процессе неoadьювантной полихимиотерапии.

### Материалы и методы исследования

За шестилетний период (2013–2018 гг.) в Ошском межобластном центре онкологии были исследованы 128 пациенток, больных раком шейки матки. Все они были первичными с местнораспространенным процессом (T2-3No-Mo) согласно классификации TNM. Три цикла НАПХТ получили 68 пациенток в течение четырех дней с препаратом мексидол. 60 пациенток местнораспространенным РШМ мексидол не получали, и им проводилась стандартная химиотерапия (карбоплатин, паклитаксел). Пациенткам проводились следующие методы исследования в динамике НАПХТ: электрокардиография (ЭКГ) в соответствующих отведениях. Изучали такие показатели: размеры предсердия (слева), желудочка (левого) во время противоположного акту сокращения, а именно расслабления. Эта величина соответствовала размеру диастолы в конце деятельности. А другая величина измерялась во время систолы, которая определялась как конечный систолический размер (КСР). Вычисляли также объем полости левого вентрикула – объем в конце диастолы и фракцию выброса (ФВ) левого желудочка по методу Симпсона, сердечный индекс – СИ легочной артерии мин/м<sup>2</sup>. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета специальных статистических программ. Также был рассчитан z-коэффициент или z-критерий для значимости разницы между двумя независимыми пропорциями по компьютерной программе VassarStat.

### Результаты исследования и их обсуждение

Было обнаружено незначительное увеличение систолического артериального давления (САД): с 129,4 до 136 мм рт. ст. с ука-

занными стандартными ошибками. Также выявлялось увеличение нижнего артериального давления (ДАД) с 78,5 до 84,3 мм рт. ст. Показатели измерялись в динамике, которые на 8-й и 14-й дни также подверглись изменениям. Было обнаружено незначительное учащение сердцебиения (табл. 1).

Повышение верхнего АД отмечалось к концу 8-го дня химиотерапии, но постепенно оно снизилось почти до исходных цифр перед операцией. Различия были статистически не значимы ( $p = 0,41$ ). При рассмотрении нижнего АД значения также незначительно увеличились на второй и третий циклы химиотерапии, но статистически не значимо (достоверность  $p = 0,32$ ).

Во время проведения исследования в динамике наблюдались незначительные удлинения промежутка P-Q от 0,07 мм (в начале) до 0,09 мм; 0,09 мм ( $t = 1,41$ ,  $p = 0,159$ ); 0,08 мм соответственно на 8-й, 14-й дни и перед операцией. Отмечалось расширение комплекса QRS от 0,08 до 0,12 на 14-й день и 0,14 ( $t = 2,24$ ;  $p = 0,026$  или  $p < 0,05$ ) перед операцией. Эти изменения были статистически значимыми. Таким образом, из 68 больных у определенной части были выявлены различные нарушения, которые проявлялись нарушениями ритма, желудочковыми экстрасистолами и нарушениями процессов реполяризации сердечной мышцы. Безусловно, эти патологические изменения требовали соответствующей коррекции

В табл. 2 представлена динамика показателей сердечно-сосудистой системы у больных местнораспространенным РШМ, получившим НАПХТ и мексидол. В этой группе пациенток нами была отмечена определенная вариабельность в изучаемых показателях. Однако при внимательном изучении эти изменения оказались менее выраженными.

Таблица 1

Динамика САД, ДАД, уровня насыщения крови O<sub>2</sub> и ЭКГ показателей у больных РШМ, получивших НАПХТ

Показатель	Пациенты получившие НАПХТ (n = 68)			
	Исх.	8 день	14 день	Перед операцией
ЧСС	78,4 ± 2,6	86,3 ± 4,3	82,1 ± 4,7	84,2 ± 4,6
САД мм рт.ст.	129,4 ± 4,7	136,2 ± 6,8	132,3 ± 4,9	130,9 ± 4,4
ДАД мм рт.ст.	78,5 ± 3,4	84,3 ± 4,8	82,3 ± 4,7	81,1 ± 4,9
P-Q мм	0,07 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,01
QRS мм	0,09 ± 0,02	0,12 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,01*
Уровень O <sub>2</sub>	98,1 ± 1,2	95,0 ± 0,9	96,1 ± 1,3	96,4 ± 1,4

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к исходному уровню.

Таблица 2

Динамика показателей сердечно-сосудистой системы у пациенток, получивших предоперационную химиотерапию с антиоксидантом (n = 60)

Параметры	Исх.	8-й день	14-й день	Перед операцией
Сердечные сокращения	77,3 ± 2,7	81,4 ± 4,2	83,5 ± 4,5	81,9 ± 4,1
САД мм рт.ст.	128,6 ± 4,1	130,9 ± 4,7	129,8 ± 4,1	127,4 ± 4,6
ДАД мм рт.ст.	83,5 ± 4,3	80,6 ± 4,9	81,3 ± 2,1	81,8 ± 2,4
Интервал P-Q мм	0,07 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,02
Комплекс QRS мм	0,08 ± 0,02	0,11 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,10 ± 0,02
Уровень кислорода	97,9 ± 1,3	96,4 ± 1,2	96,6 ± 0,9	96,08 ± 1,3

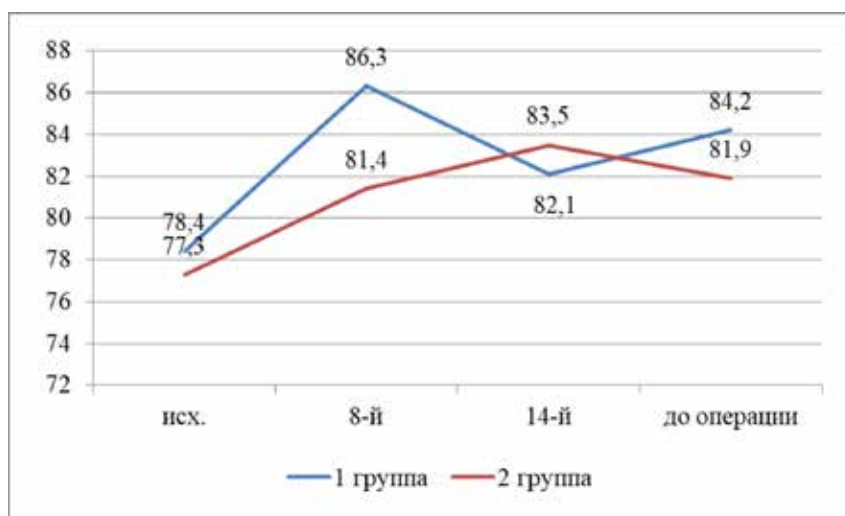


Рис. 1. Динамика ЧСС в первой (НАХТ) и второй (НАХТ + мексидол) группах

Сравнение по отдельным параметрам представлено на диаграммах (рис. 1, 2). При сравнении ЧСС в двух группах было отмечено, что наблюдалась значительная разница в показателях на 8-й день лечения (86,3 в первой группе и 81,4 во второй). То есть в группе с НАХТ без мексидола тахикардия была более выражена. Однако статистически разница между сравниваемыми величинами была недостоверной (t-критерий Стьюдента: 0,82, p = 0,41). Тем не менее можно говорить о тенденции к более стабильной ЧСС у больных, получивших НАХТ с мексидолом, по сравнению с теми, кто не получал мексидол (рис. 1).

При рассмотрении САД в двух группах также было выявлено, что группа пациенток, получавших НАХТ с мексидолом, имели более низкие показатели на всех этапах исследования, по сравнению с группой без мексидола (рис. 2). Относительно видимая разница была обнаружена на 8-й

день НАХТ между группами, но недостоверно (p = 0,52).

Интересно, что исходные значения ДАД в группе с НАХТ были заметно выше, чем в группе с мексидолом. На 4-й день ПХТ в группе пошел подъем ДАД, а в во 2-й, наоборот, снижение показателя, который продолжил эту тенденцию к 8-му дню. Во второй группе к 8-му дню ПХТ ДАД незначительно повысилось. Непосредственно к условной точке, обозначенной как «перед операцией», ДАД в обеих группах стало практически одинаковым. В динамике изменения показателей между группами в целом были статистически не значимыми.

Нами также были изучены некоторые показатели ЭКГ. При этом было продемонстрировано, что интервал P-Q был практически одинаковым в обеих группах больных РШМ. Об этом свидетельствовали незначительные отклонения и различия.

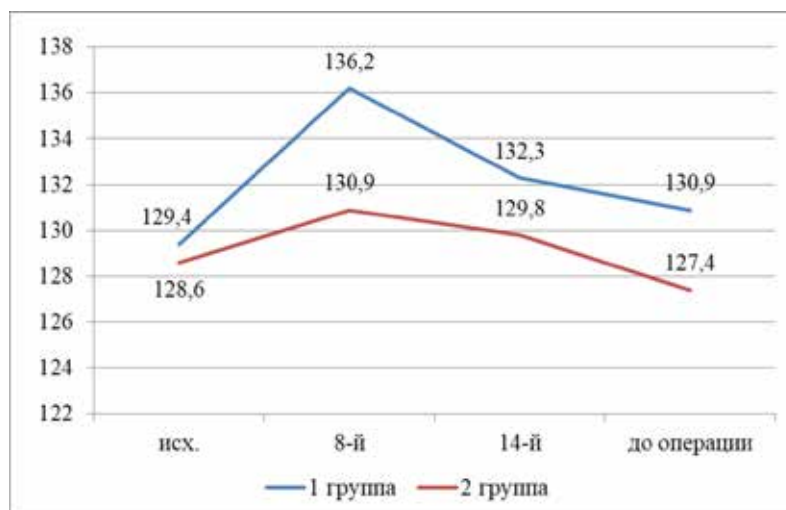


Рис. 2. Динамика САД в первой (НАХТ) и второй (НАХТ + мексидол) группах

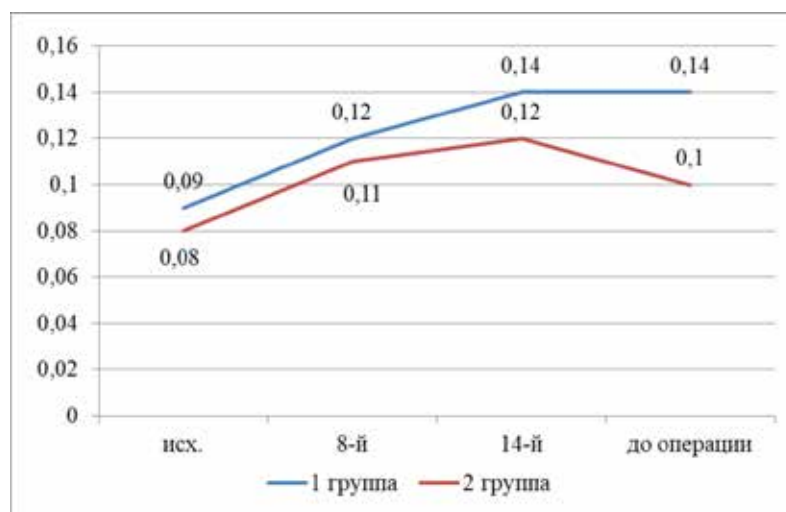


Рис. 3. Динамика QRS (mm) в первой (НАХТ) и второй (НАХТ + мексидол) группах

Тем не менее можно говорить о невыраженной тенденции более устойчивой динамики изменений во второй группе больных РШМ, которые получили НАПХТ с антиоксидантом мексидолом. Как на 4-й, так и на 8-й день НАХТ показатели интервала P-Q (средние значения) были незначительно выше в первой группе, чем во второй когорте исследованных пациенток.

При рассмотрении другого показателя ЭКГ, сердечного комплекса QRS, нами получены следующие результаты (рис. 3). В обеих группах пациенток средние значения QRS (mm) в динамике исследования повышались. Примечательно, что если его значения к концу исследования во 2-й группе снизились до  $0,1 \pm 0,02$ , то в первой, наоборот, они повысились (до  $0,14 \pm 0,01$ ):

t-критерий Стьюдента: 1,41,  $p = 0,159$ ). Значение уровня  $O_2$  в обеих группах больных было примерно одинаковым, практически на всех этапах исследования и статистически достоверно не различалось.

Далее нами изучены следующие показатели ЭхоКГ: КДР, КСР, КСО и СИ. Приведенные рис. 3 и 4 представили следующие изменения на электрокардиограмме. У больных, подвергшихся предоперационной химиотерапии, были продемонстрированы увеличения средних значений исследуемых показателей. Например, КДР поднялся с 54 до 56–57 мм, а КСР – с 28 до 31 мм. Значительные изменения произошли при анализе КСО – 120 до 154 мм. При сравнении с использованием z-критерия было выявлено статистически значимое изменение

(значение t-критерия Стьюдента составило 5,08, различия были статистически значимы с высокой степенью достоверности:  $p = 0,000001$ ). Еще больше увеличилось КСО на 14-й день и составило  $162,9 \pm 4,6$  на 14-й день, что было также статистически значимо. Непосредственно перед операцией значения КСО снизились, но не достигли исходных величин ( $125,1 \pm 3,3$ ): значения t-критерия Стьюдента: 0,76, различия статистически не значимы ( $p = 0,446$ ).

У больных местнораспространенным РШМ при анализе другого показателя, КСО, м, его значение увеличилось с 51,1 мл (в начале) до 59,6 на момент начала второго введения химиопрепаратов. При сравнении этих значений t-критерий был достаточным (2,18) для суждения и подтверждения статистической значимости ( $p = 0,030$ ). Такие же достоверные различия были получены при сравнении со вторым введением лекарственных средств, а также точкой, когда назначалась операция. Далее при изучении показателей во второй исследуемой когорте пациенток большинство средних значений претерпело соответствующие изменения, однако эти колебания были не столь выраженными.

Далее нами были проведены сравнительные исследования отдельных параме-

тров ЭхоКГ в двух группах больных РШМ. Исходные значения КДР в первой группе (НАПХТ) и контрольной группе (НАПХТ + мексидол) были примерно одинаковыми. На 8-й день терапии значения КДР увеличились в обеих группах – 57,1 и 58,3 соответственно. К 14-му дню КДР в первой группе снизилось и продолжало снижаться далее. Но во 2-й группе после снижения к 14-му дню, ко дню перед операцией КДР несколько увеличилось. При сравнении двух групп на всех этапах исследования КДР различия были статистически незначимыми.

При изучении КСР кривые диаграммы в двух группах больных РШМ примерно совпадали. Но выявлялись определенные различия, особенно на этапе заключительного дня исследования – 31,1 и 28,8. Однако при подсчете достоверности значение t-критерия Стьюдента было равно 0,53, а различия статистически незначимы ( $p = 0,594789$ ).

Изучение и сравнение в двух группах следующего показателя, КСО, показало следующие изменения, наиболее выраженные на 8-й и 14-й дни исследования. Так, на 8-й день сравнение показателя в двух группах выявило значительную разницу: значение t-критерия Стьюдента: 5,45, различия статистически значимы ( $p = 0,000000$ ).

**Таблица 3**

Вариабельность эхокардиографических данных у больных РШМ, получивших НАПХТ

Показатель	Пациенты, получившие НАПХТ (n = 68)			
	Исх.	8-й день	14-й день	Перед операцией
КДР Мм	$54,3 \pm 3,3$	$58,3 \pm 3,5$	$57,9 \pm 3,4$	$56,6 \pm 3,4$
КСР Мм	$28,6 \pm 2,9$	$31,4 \pm 3,2$	$30,9 \pm 3,1$	$31,1 \pm 3,2$
КСО Мл	$120,6 \pm 4,9$	$154,4 \pm 3,7^*$	$162,9 \pm 3,7$	$125,1 \pm 3,3$
КСО, м	$51,1 \pm 2,3$	$59,6 \pm 3,1^*$	$58,7 \pm 3,3$	$56,6 \pm 3,4$
СИ л/мин/м <sup>2</sup>	$3,9 \pm 0,6$	$3,3 \pm 0,4$	$3,5 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,5$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

**Таблица 4**

Динамика ЭхоКГ показателей у больных РШМ, получивших НАПХТ + мексидол

Показатель	Пациенты получившие НАПХТ + мексидол (n = 60)			
	Исх.	8-й день	14-й день	Перед операцией
КДР Мм	$55,1 \pm 3,4$	$57,1 \pm 3,1$	$56,1 \pm 3,2$	$57,3 \pm 3,1$
КСР Мм	$28,4 \pm 2,7$	$30,2 \pm 2,8$	$29,4 \pm 2,8$	$28,8 \pm 2,9$
КСО Мл	$121,1 \pm 4,4$	$124,3 \pm 4,1$	$125,1 \pm 3,8$	$124,9 \pm 3,5$
КСО, м	$51,3 \pm 2,3$	$54,4 \pm 2,4$	$53,9 \pm 2,5$	$53,8 \pm 2,4$
СИ ла/мин/м <sup>2</sup>	$3,8 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,8$	$3,4 \pm 0,9$

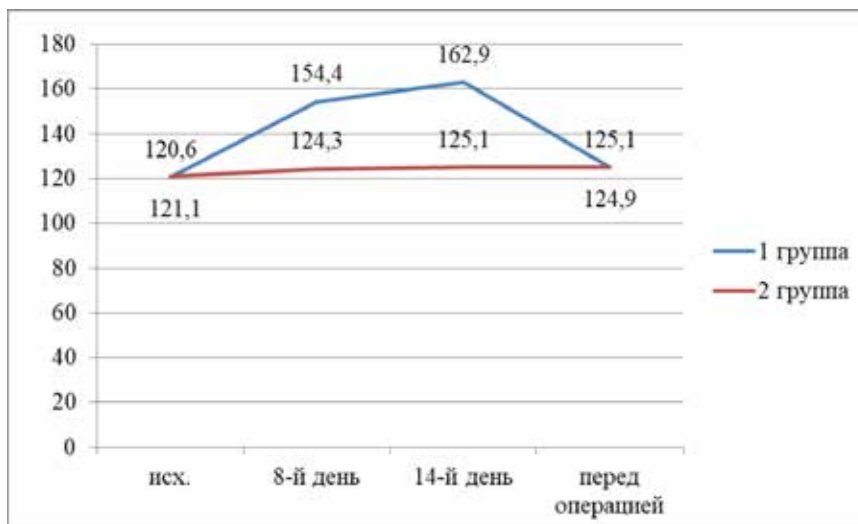


Рис. 4. Динамика КСО по данным ЭхоКГ в двух группах больных

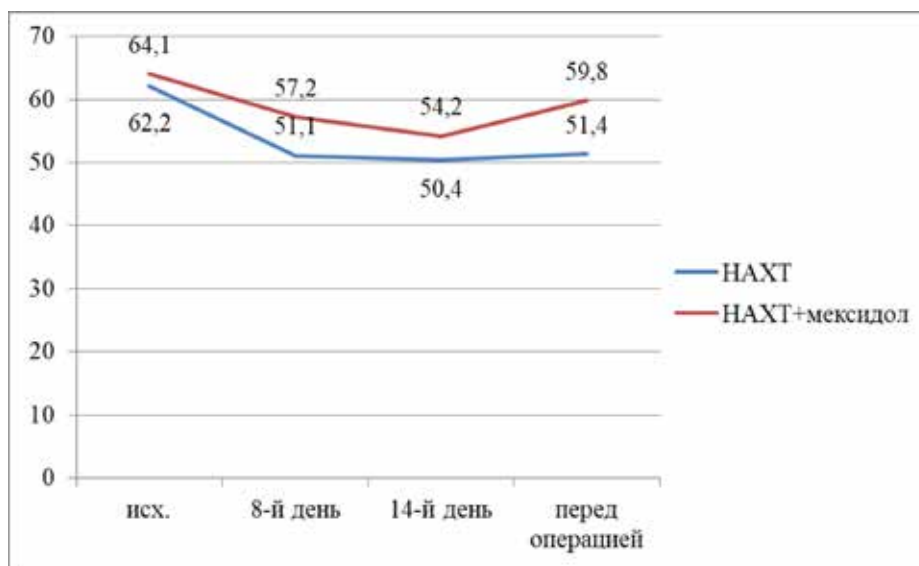


Рис. 5. Динамика ФВ по данным ЭхоКГ в двух группах больных (НАХТ и НАХТ + мексидол)

Далее при изучении показателя сердечного индекса (СИ) исходные значения в первой (только предоперационная химиотерапия) и второй (предоперационная химиотерапия с мексидолом) группах были равны 3,9 и 3,8 л/мин/м<sup>2</sup> соответственно.

На 8-й день лечения наблюдалось более выраженное снижение СИ в первой группе, по сравнению со второй – 3,3 и 3,5 л/мин/м<sup>2</sup> соответственно. Однако при сравнении совокупности значений двух групп различия были статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Так, значение  $t$ -критерия Стьюдента было равно 0,20, различия статистически незначимы ( $p = 0,839$ ). Тем не менее можно судить об определенной тенденции в динамике

сердечного индекса изучаемых групп – относительной стабильности показателя во время лечения среди пациенток, получавших предоперационную лекарственную терапию с мексидолом.

Следующим показателем, характеризующим деятельность сердечно-сосудистой системы по данным ЭхоКГ, была величина функции выброса (ФВ). На рис. 5 представлена ФВ в процентах в двух исследуемых группах больных. Фракция выброса (ФВ) – это процентная доля крови в главной насосной камере, выбрасываемая с каждым ударом сердца. Показатель ФВ можно легко оценить при помощи эхокардиографии.

В исходном состоянии ФВ в первой и второй группах больных составила 62,2% и 64,1% соответственно. Использование химиотерапии сопровождалось снижением функции сердечного выброса. Так, на 8-й день произошло до 57,2% и 57,1%, на 14-й день – до 54,2% и 50,4% и перед операцией до 51,4% и 51,4% соответственно в группах. При сравнении средних значений ФВ в двух группах заметных различий не было обнаружено, однако в день перед оперативным вмешательством было выявлено, что значение ФВ в группе получавших мексидол было более стабильным и статистически значимо выше, чем в группе, получавших НАХТ без мексидола ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

Некоторые противоопухолевые препараты, например алкилирующие агенты, связаны с кардиотоксичностью. В нашем исследовании паклитаксел и препараты платины (карбоплатин) были использованы в качестве НАПХТ местнораспространенного рака шейки матки. Антиоксидант, который был представлен мексидолом, показал хорошую эффективность в отношении снижения функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы при проведении предоперационной полихимиотерапии больных местнораспространенным раком шейки матки. При этом большинство функциональных показателей статистически достоверно улучшились. Это означает, что в дальнейшем создаются благоприятные условия для продолжения специального лечения – хирургической резекции заинтересованных органов и проведения послеоперационной лучевой терапии.

### Список литературы

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Lindsey A., Torre L.A., Ahmedin Jemal J. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68 (6). P. 394–424.
2. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2019. Vol. 15. No.144 (8). P. 1941–1953.
3. Букуев Н.М., Макимбетов Э.К. Аспекты демографии и этнические особенности рака шейки матки в Кыргызской Республике. Современные проблемы науки и образования. 2019. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28050> (дата обращения: 08.04.2022).
4. Султанбаева А.В., Сакаева Д.Д. Химиолучевая терапия рака шейки матки / Материалы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ. Казань, 2014. С. 596–548.
5. Абдылдаев Т.А. Поиск путей повышения эффективности лечения больных раком шейки матки // Вестник КРСУ. 2016. Том 16. № 7. С. 153–155.
6. Gadducci A., Cosio S. Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer: Review of the Literature and Perspectives of Clinical Research. *Anticancer Research*. 2020. Vol. 40 (9). P. 4819–4828.
7. Sudeep Gupta, Amita Maheshwari, Pallavi Parab, Umesh Mahantshetty, Rohini Hawaldar, Supriya Sastri Chopra, Rajendra Kerkar, Reena Engineer, Hemant Tongaonkar, Jaya Ghosh, Seema Gulia, Neha Kumar, T Surappa Shylasree, Renuka Gawade, Yogesh Kumbhavi, Madhuri Gaikar, Santosh Menon, Meenakshi Thakur, Shyam Shrivastava, Rajendra Badwe. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Oncology*. 2018. Vol. 1. No. 36 (16). P.1548–1555.
8. Paolo Sala, Stefano Bogliolo, Fabio Barra, Alessandra Fazio, Mattia Maramai, Chiara Cassani, Barbara Gardella, Luciana Babilonti, Flavio Giannelli, Serafina Mammoliti, Arsenio Spinillo, Simone Ferrero, Mario Valenzano Menada, Sergio Costantini, Paolo Bruzzi, Pierangelo Marchiolè. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery versus Concurrent Chemo-Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Cervical Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis. *Journal Investigative Surgery*. 2022. Vol. 35 (2). P. 308–314.

УДК 616.9

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А И ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ЛИЦ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Иманбаева Л.А., Буранчиева А.А., Мухаммад Собан

*Международная высшая школа медицины, Бишкек,*

*e-mail: lira.iman@mail.ru, buranchieva99@gmail.com, mohdsoban000@gmail.com*

В последние десятилетия распространенность вирусных гепатитов во всем мире неуклонно растет. Вместе с тем герпесвирусные инфекции, включая вирус простого герпеса, обладают гепатотропностью, вызывая тяжелые формы гепатитов. Несмотря на то, что гепатиты, вызванные вирусом простого герпеса, встречаются редко, они часто приводят к летальному исходу, который составляет от 40% до 80%. При остром гепатите, после исключения распространенных вирусных агентов, вирус простого герпеса следует рассматривать как важный этиологический фактор поражения печени. В статье показана сравнительная характеристика между вирусным гепатитом А (ВГА) и острым вирусным гепатитом В (ОВГВ) у лиц, инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ). Изучив клинико-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные данные стационарных больных, выявили, что болезнь протекает в основном в среднетяжелой форме, лихорадка была у 86,4%, наблюдались все характерные синдромы (желтушный, катаральный, артралгический, геморрагический синдромы и т.д.). Инфицирование ВПГ может привести к тяжелым неблагоприятным исходам как ВГА, так и ОВГВ. При обследовании на ИФА ВПГ тесты показали, что только 2% больных имели положительные IgM, а более 90% – IgG. Поэтому необходимо обязательное обследование на ВПГ (ИФА, ПЦР) всех больных с ВГА и ОВГВ, особенно с тяжелыми формами болезни. Своевременная диагностика, правильная этиотропная и патогенетическая терапия могут привести к благоприятному исходу заболевания.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит А, острый вирусный гепатит В, герпетическая инфекция, вирус простого герпеса, ацикловир, острая печеночная недостаточность, иммуноферментный анализ

## FEATURES OF THE COURSE OF VIRAL HEPATITIS A AND ACUTE VIRAL HEPATITIS B IN PERSONS INFECTED WITH THE HERPES SIMPLEX VIRUS

Imanbaeva L.A., Buranchieva A.A., Mokhammad Soban

*International Higher School of Medicine, Bishkek,*

*e-mail: lira.iman@mail.ru, buranchieva99@gmail.com, mohdsoban000@gmail.com*

In recent decades, the prevalence of viral hepatitis throughout the world has been steadily increasing. However, herpesvirus infections, including herpes simplex virus, are hepatotropic, causing severe forms of hepatitis. Despite the fact that hepatitis caused by the herpes simplex virus is rare, it often leads to death, which ranges from 40% to 80%. In acute hepatitis, after exclusion of common viral agents, herpes simplex virus should be considered as an important etiological factor in liver damage. The article shows a comparative characteristic between viral hepatitis A (HAV) and acute viral hepatitis B (HBV) in persons infected with the herpes simplex virus (HSV). Having studied the clinical, epidemiological, laboratory and instrumental data of inpatients, it was found that the disease proceeds mainly in a moderate form, fever was in 86.4%, all characteristic syndromes were observed (icteric, catarrhal, arthralgic, hemorrhagic syndromes, etc.). HSV infection can lead to severe adverse outcomes for both HAV and HBV. When examined for HSV ELISA tests showed that only 2% of patients had positive IgM, and more than 90% – IgG. Therefore, a mandatory examination for HSV (ELISA, PCR) is necessary for all patients with HAV and HBV, especially with severe forms of the disease. Timely diagnosis, correct etiologic and pathogenetic therapy can lead to a favorable outcome of the disease.

**Keywords:** viral hepatitis A, acute viral hepatitis B, herpes infection, herpes simplex virus, acyclovir, acute liver failure, enzyme immunoassay

Диагностика, лечение и профилактика острых и хронических вирусных гепатитов является в настоящее время одной из самых острых медико-социальных проблем с высокой распространенностью этих заболеваний, тяжестью течения, частотой инвалидизации и неблагоприятных исходов. В последние десятилетия распространенность вирусных гепатитов во всех странах без исключения достигла своей критической отметки и, к сожалению, продолжает неуклонно расти. Многие вопросы этиологии, клинико-лабораторной диагностики, лечения и профилактики вирусных

гепатитов остаются открытыми и требуют дальнейших исследований и тщательного изучения [1, 2]. К примеру, недостаточно изучено влияние известных вирусов (вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус герпеса человека 6 и 7 типа и др.) на течение вирусных гепатитов. Все эти вирусы передаются всеми известными путями, поражают почти все органы и системы, нередко приводят к тяжелым последствиям, вплоть до летального исхода. Герпетическая инфекция регистрируется повсеместно, и ей заражено более 90% населения земного шара (доклад Евро-



пейского бюро ВОЗ, 1987 г.). А количество инфицированных вирусом простого герпеса тоже высокое, к тому же растет с каждым годом. По данным литературы, гепатит ВПГ отличается тяжелым течением и часто имеет фульминантное течение, признаки тяжелой печеночной недостаточности также выявляются нередко. Летальность при этом высокая и колеблется, по данным различных авторов, от 40% до 80% [3–5]. Также следует отметить, что в Кыргызской Республике вирусный гепатит А остается широко распространенной инфекцией с высокой интенсивностью эпидемического процесса и занимает до 93,17% случаев в общей этиологической структуре вирусных гепатитов [6]. И в настоящее время ВГА проявляется тяжелым течением, иногда развитием фульминантного гепатита [6–8]. Таким образом, несмотря на значительный прогресс наших знаний об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении вирусных гепатитов, необходимо продолжить изучение этой актуальной проблемы.

Цель исследования – провести сравнительную клинко-лабораторную характеристику вирусного гепатита А (ВГА) и острого вирусного гепатита В (ОВГВ) у лиц, инфицированных вирусом простого герпеса (ВПГ).

**Материалы и методы исследования**

Материалом исследования явились больные ВГА и ОВГВ в Республиканской клинической инфекционной больнице с 2018 по 2020 г. Были изучены клинко-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные характеристики с дополнительным обследованием на ВПГ. Используются зарубежные, российские и кыргызские научные источники по теме.

**Результаты исследования и их обсуждение**

Под нашим наблюдением находились 89 больных, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (г. Бишкек) в 2018–2020 гг.

Для проведения сравнительной характеристики наблюдаемые нами больные были разделены на две равноценные группы. Учитывали нозологию, возраст, пол больных, тщательно изучался эпидемиологический анамнез, клинические особенности и принципы лечения.

В группе больных ВГА было 44 больных, с ОВГВ и ОВГВ+Д – 45. ВГА зарегистрирован у 25 мужчин (57%) и 19 женщин (43%), а в группе больных ОВГВ и ОВГВ+Д чаще болели мужчины 28 (62%), женщин было 17 (37%). В обеих сравниваемых группах чаще болели мужчины, большинство их зарегистрировано в группе больных ОВГВ (62%), женщины чаще болели в группе больных ВГА (43%).

Вирусный гепатит А чаще встречался у молодых – 15–20 и 21–30 лет, среди людей старше 31 года заболеваемость ВГА заметно уменьшалась. Вирусный гепатит В максимально зарегистрирован у лиц в возрасте от 21–30 лет (51,1%), в возрастной группе от 31–40 лет показатель уменьшился почти в три раза (17,8%). У пациентов старше 41 года ОВГВ стал регистрироваться реже и достиг минимума (4,5%) в возрасте от 51 и более лет. ОВГВ+Д зарегистрирован в возрасте от 28 до 40 лет.

При сборе эпидемиологического анамнеза у больных ВГА только 6 больных (14%) указали источник заражения, остальные 38 (86%) больных источник заражения не знали (рис. 1).

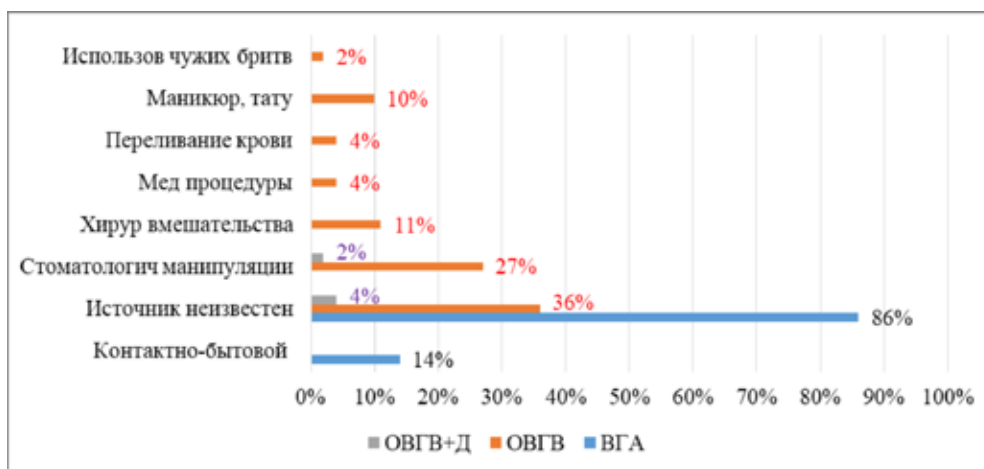


Рис. 1. Пути передачи гепатитов

В группе больных ОВГВ 12 чел. (27%) заразились в стоматологической клинике, 5 (11%) – при хирургических вмешательствах, 4 (10%) – в салонах красоты, 2 (4%) – во время проведения медицинских манипуляций (в/в, в/м) в лечебных учреждениях, 2 (4%) – при переливании крови, 1 больной (2%) пользовался чужими бритвами, остальные 16 (36%) больных не знали источник заражения. В группе ОВГВ+Д 1 больной (2%) заразился при стоматологических манипуляциях и 2 (4%) – источник инфицирования неизвестен.

Таким образом, как видно из рис. 3, у больных ВГА в 86% случаев источник инфекции не установлен, только у 14% больных выявлен контактно-бытовой путь инфицирования. Вызывает особую тревогу заражение ОВГВ в стоматологических поликлиниках (29%) и заражение в салонах красоты (10%).

По течению болезни ВГА и ОВГВ в большинстве случаев протекает в сред-

нетяжелой форме, ВГА составил 86,4%, а ОВГВ и ОВГВ+Д – 68,9% (рис. 2).

Тяжелых форм при ОВГВ и ОВГВ+Д оказалось больше – 28,9%, тогда как ВГА составил всего 11,3%. К сожалению, были случаи крайне тяжелой формы по одному случаю с летальным исходом при ВГА и ОВГВ, 2,3% и 2,2% соответственно.

Мы также наблюдали характер начала болезни при ВГА, ОВГВ и ОВГВ+Д. Острое начало болезни отмечалось при ВГА – 100%, а постепенное начало болезни было характерно для больных ОВГВ, острое начало болезни зафиксировано в 44,4% случаев при ОВГВ и ОВГВ+Д (коинфекцией).

По срокам поступления в обеих сравниваемых группах больные чаще всего госпитализировались на 4–7 день от начала заболевания, в период, когда появлялась желтушность кожных покровов, изменение цвета мочи и кала (рис. 3).

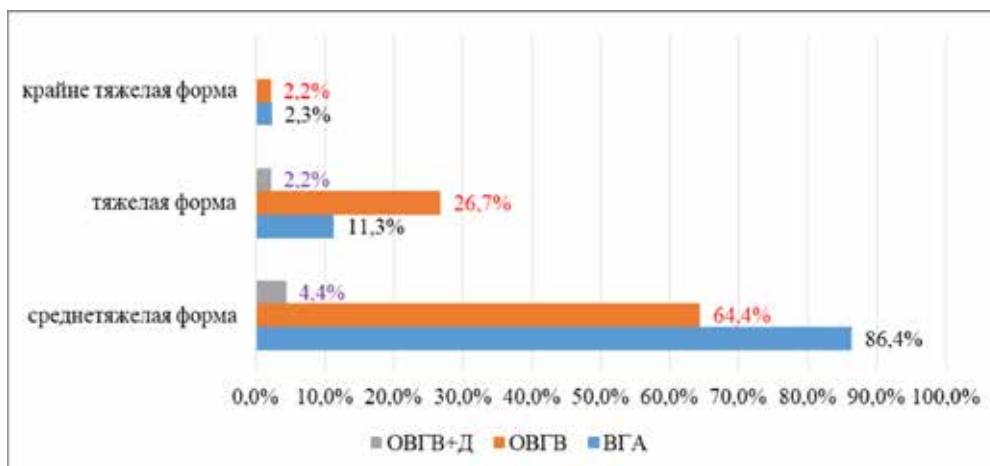


Рис. 2. Распределение больных по тяжести заболевания

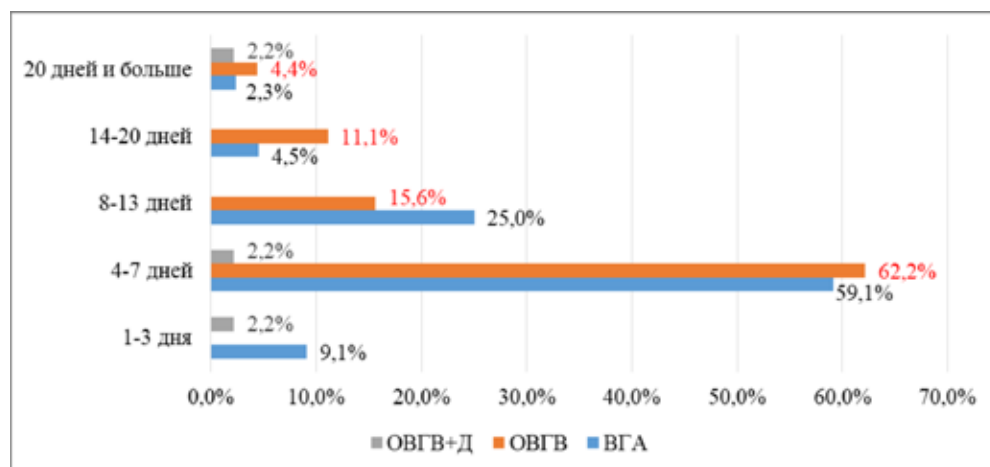


Рис. 3. Сроки поступления больных (дни болезни)

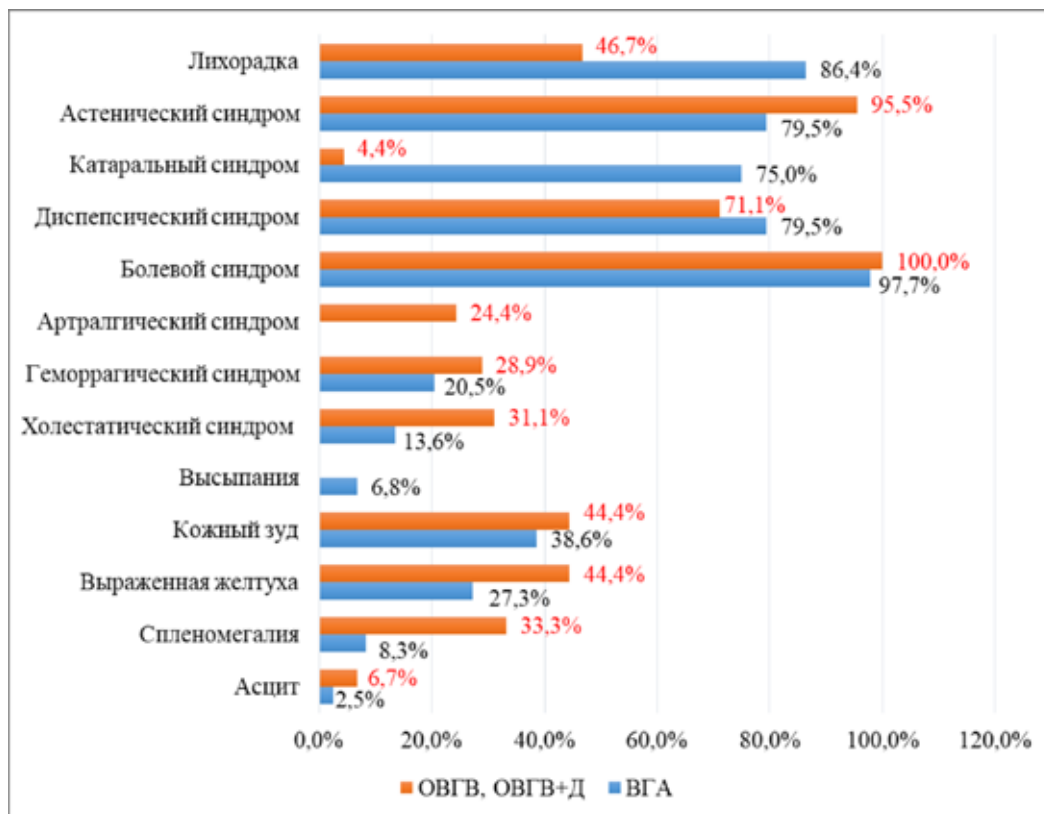


Рис. 4. Клинические признаки при ВГА и ОВГВ, ОВГВ+Д

Клиническая картина ВГА, ОВГВ, ОВГВ+Д была характерна (рис. 4).

На рис. 4 отражена клиническая симптоматика ВГА и ОВГВ, ОВГВ+Д, где выделены следующие основные синдромы: астенический, диспепсический, болевой, артралгический, геморрагический, холестатический и лихорадка. Таким образом, лихорадка при ВГА наблюдалась в большинстве случаев (86,4%), при ОВГВ лишь у 46,7% больных. Острый вирусный гепатит В обычно протекает без лихорадки, а в нашем случае повышение температуры при ОВГВ было отмечено почти у половины исследуемых, что, возможно, было связано с наличием ВПГ. По данным литературы при ВПГ лихорадка отмечалась у 98% [2]. Астенический синдром проявлялся в большинстве случаев при ОВГВ (95,5%), тогда как при ВГА этот синдром выявлен у 79,5% больных. Напротив, диспепсический синдром чаще встречался при ВГА (на 8% больше, чем при ОВГВ). Частота болевого (боли в правом подреберье) и геморрагического синдромов достоверных различий у больных сравниваемых групп не имела ( $p > 0,05$ ). Артралгический синдром зафиксирован исключительно при ОВГВ, у больных ВГА этот синдром не встречался.

Следует отметить, что в случаях с ВГА были выражены катаральные явления у 75% больных, в группе больных ОВГВ катаральные явления были не характерны и зарегистрированы лишь в 4,4% случаев. У трех больных с ВГА встречались везикулезные высыпания (6,8%). Хотя, по данным литературы, описывается, что до 44% отмечалось их наличие [2].

Гепатомегалия имела место у всех больных в обеих группах с разной степенью увеличения (от 1,0 до 3,0 см). Спленомегалия выявлена исключительно у больных с ОВГВ (33,3%), при ВГА спленомегалия зарегистрирована лишь в 8,3% случаев. Только в группе больных с ОВГВ были ярко выражены такие клинические проявления, как интенсивная желтуха, кожный зуд практически у половины больных (по 44,4% соответственно) и асцит в 6,7% случаев.

Анализ выраженности цитолитического синдрома показал высокий уровень активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) при обоих видах ОВГ, протромбиновый индекс (ПТИ) достоверно был ниже у пациентов с ВГА (22,7%), и с ОВГВ (26,7%), холестатический синдром (кожный зуд, желтуха, выраженное увеличение

содержания прямого билирубина) чаще ( $p < 0,05$ ) встречался у пациентов с ОВГВ по сравнению с больными ВГА.

Изучая показатели билирубина в динамике при ВГА и ОВГА, выявили, что высокий уровень билирубина при ОВГВ и ОВГВ+Д остается намного дольше (до 13,3%), чем при ВГА (до 4,5%). Из этого следует вывод, что ОВГВ и ОВГВ+Д протекает тяжелее и длительнее в сравнении с ВГА и, соответственно, длительно сохраняется желтуха.

Всем больным были проведены клинико-биохимические и серологические анализы. В маркерах у всех больных (100%) с ВГА были обнаружены антитела IgM к ВГА, у всех больных (100%) с ОВГВ обнаружены HbSAg, антитела ВГВ Hbcor IgM, и у трех пациентов (6,7%) кроме этих маркеров обнаружены антитела вирусного гепатита Дельта.

Помимо этих анализов всем пациентам определялись маркеры вирусов простого герпеса (ВПГ) (рис. 5).

Результаты антител на герпесвирусную инфекцию показали, что не всегда можно получить положительный IgM. В наших исследованиях он выявлен только у 2,2–2,3% больных. Достоверны оказались высокие показатели IgG от 91,1% до 93,2% случаев. Следовательно, данные нашего исследования совпадают с литературными данными, что более 90% всего населения инфицированы вирусом простого герпеса и у наблюдаемых нами больных ВПГ протекает в латентной форме. Острая форма ВПГ зафиксирована только в 2% случаев. Наличие антител – иммуноглобулинов IgM, а также увеличение титра антител IgG не указывают на первичную инфекцию, так как они могут появляться при реактивации. Тем не менее серологические методы являются достоверными для выявления лиц, которые находятся в ремиссии или являются носителями ВПГ [9].

Следует отметить, что средняя продолжительность пребывания в стационаре (койко-дней) больных с ВГА составила от 8 до 22 дней ( $15 \pm 7$ ) дней. А пребывание пациентов с ОВГВ на стационарном лечении составило 23–30 ( $26 \pm 4$ ) дней, что было связано с тяжестью течения, и эти больные находились на стационарном лечении дольше, чем больные с ВГА. Все больные с ОВГ получали дезинтоксикационную, симптоматическую и патогенетическую терапию. Больным с тяжелой формой с холестатическим компонентом, у которых титры ИФА на ВПГ были высокие наряду с дезинтоксикационной терапией, назначали противовирусную терапию ацикловиром. У 13 больных с тяжелой формой заболевания с холестатическим, интоксикационным, астено-вегетативным синдромами на фоне приема ацикловира отмечалась положительная динамика: заметное снижение интоксикации, желтухи, улучшение лабораторных биохимических данных (снижение активности трансаминаз и уровня билирубина, нормализация коагулограммы).

Своевременно назначенная терапия ацикловиром может оказывать благоприятный исход герпетических гепатитов, что определяет необходимость усовершенствования клинической и лабораторной диагностики этого заболевания [10, 11]. По данным литературы выживаемость среди больных, получавших ацикловир, выше, чем у тех, кто не получал (88% против 51%) [3].

Изучив клинико-лабораторную диагностику больных, течение болезни, можно сказать, что причинами летального исхода в нашем случае, возможно, были:

- 1) поздно начатое лечение противовирусной терапией (ацикловиром);
- 2) кроме ВПГ, обнаружение ИФА к ВЭБ, ЦМВ;
- 3) сопутствующая патология (хронический гепатит, анемия и т.д.).



Рис. 5. Выявление ИФА ВПГ у больных с ВГА, ОВГВ, ОВГВ+Д

### Выводы

Проводя сравнительную клинико-лабораторную характеристику ВГА и ОВГВ у лиц, инфицированных ВПГ, можно сделать следующие выводы:

1. Достоверно доказано, что 90% наблюдаемых больных инфицированы ВПГ.
2. Острые вирусные гепатиты А и В у лиц, инфицированных ВПГ, протекают в большинстве случаев в среднетяжелой форме.
3. Лихорадка при ВГА наблюдалась в большинстве случаев (86,4%), что, возможно, было связано с сочетанным течением ВПГ.
4. Не исключено, что инфицирование ВПГ может привести к тяжелым неблагоприятным исходам как ВГА, так и ОВГВ.
5. Необходимо обязательное обследование на ВПГ (ИФА, ПЦР) всех больных с ВГА и ОВГВ.
6. Своевременное назначение ацикловира на фоне общепринятых методов лечения острых вирусных гепатитов может привести к благоприятному исходу заболевания.

### Список литературы

1. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / Под ред. В.А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с.
2. Глава 9. Herpesviridae – герпесвирусы и инфекции, которые они вызывают // Актуальные проблемы современной вирусологии : коллективная монография / Под ред. И.В. Круглова, Н.В. Юминой. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет, 2021. С. 175–203.
3. Викулов Г.Х. Герпесвирусные инфекции человека в XXI веке: принципы диагностики и терапии // Доктор.Ру. 2015. № 7 (108). С. 34–38.
4. Дюдюн А.Д. Общие принципы диагностики и лечения больных герпесвирусной инфекцией (клиническая лекция) // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2016. Т. 1–4. С. 118–155.
5. Farr R.W., Short S., Weissman D. Fulminant hepatitis during herpes simplex virus infection in apparently immunocompetent adults: report of two cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 24. P. 1191–1194.
6. Джангазиева А.А. Клинико-иммунологические и эпидемиологические аспекты ВГА у взрослых в разные периоды эпидемического процесса в Кыргызской Республике // Здравоохранение Кыргызстана. 2016. № 2. С. 16–19.
7. Зайратьянц О.В., Юшук Н.Д., Хрипун А.И., Знойко О.О., Гудкова С.Б., Орехов О.О., Красенкова С.Ф., Журавлева А.В. Распространенность инфекции, вызванной вирусами гепатита В и С, по материалам летальных исходов в Москве в 2015–2017 гг. // Архив патологии. 2019. № 81 (2). С. 29–35.
8. Джангазиева А.А., Кутманова А.З., Касымова Р.О., Саттарова Г.Ж. Эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита А в Кыргызской Республике за период с 2000 по 2014 г. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 3 (1). С. 68–72.
9. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 2012. № 57(1). С. 167–185. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
10. Ott J.J., Horn J., Krause G., Mikolajczyk R.T. Time trends of chronic HBV infection over prior decades – A global analysis. *J. Hepatol.* 2017. No. 66 (1). P. 48–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.013.
11. Akhunbaev S., Kutmanova A., Gupta A. Co-infection of Hepatitis A and Herpes Simplex Virus: A Case Report // *Bulletin of Science and Practice.* 2020. Vol. 6. No 7. P. 158–162. DOI: 10.33619/2414-2948/56/18.

УДК 616.915-085:578.831.21(575.2)

## РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОРИ У БЕРЕМЕННЫХ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

<sup>1,2</sup>Макембаева Ж.И., <sup>1,3</sup>Кутманова А.З.

<sup>1</sup>Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина»

Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек;

<sup>2</sup>Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек,

e-mail: janka-mji@mail.ru;

<sup>3</sup>Международная высшая школа медицины, Бишкек

В данной научной статье рассмотрены некоторые аспекты, связанные с заболеваемостью корью беременных женщин в Кыргызской Республике. Также освещается вопрос, связанный с клинической характеристикой кори у беременных посредством проведения ретроспективного исследования в Кыргызской Республике. Приводятся оценки состояния беременных, больных корью. Статья раскрывает особенности кори у беременных, а также определяет основные приоритетные направления и целевые параметры иммунизации. Авторами отмечается важность системного подхода к вопросу борьбы с возникновением, распространением и элиминированием кори у беременных в Кыргызской Республике. Цель исследования заключается в изучении клинической характеристики кори у беременных посредством проведения ретроспективного исследования в Кыргызской Республике и оценки влияния вакцинации на предупреждение заболевания корью беременных женщин. Для достижения поставленной цели решён целый ряд задач: определена сущность кори; исследована система и механизм предупреждения заболевания; проанализировано фактическое состояние и качество медицинской помощи в Кыргызской Республике беременным женщинам, больным корью; определены целевые критерии развития иммунизации. Работа проведена с использованием метода теоретического анализа с использованием синтеза индукции и дедукции.

**Ключевые слова:** Кыргызская Республика, инфекционные заболевания, корь, вакцинация, заболеваемость корью беременных женщин

## THE RETROSPECTIVE STUDY: CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF MEASLES IN PREGNANT WOMEN IN THE KYRGYZ REPUBLIC

<sup>1,2</sup>Makembaeva Zh.I., <sup>1,3</sup>Kutmanova A.Z.

<sup>1</sup>Scientific and Production Centre for Preventive Medicine

of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek;

<sup>2</sup>Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, e-mail: janka-mji@mail.ru;

<sup>3</sup>International Higher School of Medicine, Bishkek

This scientific article discusses some aspects related to the incidence of measles in pregnant women in the Kyrgyz Republic. It also highlights the issue of clinical characteristics of measles in pregnant women through a retrospective study in the Kyrgyz Republic. The assessment of the condition of pregnant women with measles is given. The article reveals the features of measles in pregnant women, and defines main priority areas and target parameters of the immunization. The author notes the importance of a systematic approach to the issue of combating the emergence, spread and elimination of measles in pregnant women in the Kyrgyz Republic. The aim of the study: The aim of the study is to study the clinical characteristics of measles in pregnant women by conducting a retrospective study in the Kyrgyz Republic and assessing the impact of vaccination on the prevention of measles in pregnant women. A number of tasks were solving to achieve this aim: the essence of measles has been determined; the system and mechanism of disease prevention were investigating; analyzed the actual state and quality of medical care in the Kyrgyz Republic for pregnant women with measles; defined target criteria for the development of the immunization. Methodology of the work and research methods: the study was carrying out using the method of the theoretical analysis, the formalization, the classification, the statistical analysis, as well as the synthesis, the deduction and the induction.

**Keywords:** the Kyrgyz Republic, infectious diseases, measles, the vaccination, the incidence of measles in pregnant women

Корь является острым инфекционным вирусным заболеванием с очень высоким уровнем контагиозности, возбудителем которого является вирус кори. Корь характеризуется:

1) наличием высокой температуры, достигающей до 40,5 °С;

2) наличием конъюнктивита;

3) наличием энантемы в слизистой оболочке полости рта;

4) наличием воспалительного процесса в верхних дыхательных путях;

5) наличием экзантемы, характерной для коревой инфекции;

6) наличием общей интоксикации.

Выявление клинической характеристики и особенностей кори у беременных женщин, поиск путей элиминации кори является одной из первоочередных задач системы здравоохранения Кыргызской Республики.

Основная стратегия общественного здравоохранения Кыргызской Республики направлена на регулярность проведения противокоревой вакцинации детей в сочетании с кампаниями массовой иммунизации, как основной профилактической меры, направленной на снижение показателей заболеваемости корью в стране.

В Кыргызской Республике действует Национальный календарь профилактических прививок для осуществления иммунизации всеми видами вакцин, включёнными в Национальную программу. Календарь профилактических прививок Кыргызской Республики утверждён Приказом Министерства здравоохранения Республики Кыргызстан № 143 от 26.02.2016 г. Согласно этому календарю Национальная программа охватывает население иммунизацией всеми видами вакцин, в том числе и вакциной против кори (MCV) (двухдозовой) (табл. 1) [1].

**Таблица 1**

Динамика охвата вакциной против кори (MCV) (двухдозовой) в Кыргызской Республике в региональном разрезе за период с 2007 по 2020 г.

Доля целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Кыргызская Республика	98,8	99,1	98,9	98,3	97,2	97,7	98,7	95,6	99,1	97,0	94,7	96,2	97,2	93,8
Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	97,3													
Баткенская область	99,2	99,0	99,9	97,2	95,7	100,0	99,9	98,9	97,6	99,9	98,7	92,5	98,3	98,7
Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	98,3													
Джалал-Абадская область	97,8	99,2	98,3	98,3	100,0	99,0	99,6	91,7	100,0	95,7	88,8	93,5	93,0	91,3
Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	96,2													
Иссык-Кульская область	99,0	99,7	99,7	99,2	96,9	95,7	97,4	95,6	98,9	97,7	95,1	96,5	97,7	96,1
Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	97,5													

Окончание табл. 1

Доля целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год	2011 год	2012 год	2013 год	2014 год	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Нарынская область	99,4	99,1	98,9	99,5	96,7	97,6	97,3	97,7	98,1	98,1	97,0	97,6	98,1	96,2
Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	98,0													
Ошская область	98,9	99,5	99,8	99,7	94,7	96,6	97,9	96,1	99,0	99,2	96,8	98,1	99,6	97,5
Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	98,1													
Таласская область	98,6	99,2	97,6	97,1	97,7	98,8	97,7	94,3	97,1	97,0	95,6	98,4	96,0	95,2
Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	97,2													
Чуйская область	99,1	97,4	98,7	96,4	97,1	96,4	99,3	96,5	98,6	95,0	96,3	97,4	99,5	97,5
Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	97,5													
г. Бишкек	99,8	99,9	98,6	99,0	97,4	97,7	98,4	95,6	99,8	95,1	91,7	96,3	96,4	83,7
Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	96,4													
г. Ош	98,8	98,9	98,2	97,4	99,7	98,1	98,7	99,9	99,7	96,8	97,7	99,4	98,0	93,7
Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой)	98,2													

Источник: Доля целевой группы населения, охваченная иммунизацией всеми видами вакцин, включённых в Национальную программу По данным материалов официального сайта Национального статистического комитета Кыргызской Республики. Здравоохранение [1].



Средневзвешенный показатель доли целевой группы населения, охваченной иммунизацией вакциной против кори (MCV) (двухдозовой), за весь анализируемый период (14 лет) составил 97,3. Данный показатель относительно невысок, что свидетельствует о низкой эффективности проводимых мероприятий, направленных на осуществление противокоревой вакцинации детей в сочетании с кампаниями массовой иммунизации, как основной профилактической меры, направленной на снижение показателей заболеваемости корью в стране. Учитывая, что противокоревая вакцина успешно используется во всём мире на протяжении уже более полувека, она зарекомендовала себя как недорогая, достаточно безопасная и эффективная вакцина. В Кыргызской Республике используют комбинированную противокоревую вакцину, КПК, которая объединяет вакцину против эпидемического паротита и краснухи. Стоит подчеркнуть, что включение в вакцину от коревой инфекции вакцин против краснухи и эпидемического паротита незначительно повышает её стоимость, но такое комбинирование делает возможным сократить расходы на доставку и проведение вакцинации каждой вакциной в отдельности: 1) вакциной против кори, 2) вакциной против эпидемического паротита и 3) вакциной против краснухи. Это даёт возможность также сделать прививку однократно сразу от трех разных инфекций.

В Кыргызской Республике применяется двухдозовая вакцина против коревой инфекции, которую рекомендует ВОЗ для обе-

спечения иммунитета и предотвращения вспышек данной болезни. Поскольку около 15–20% вакцинированных детей после первой дозы иммунитет не вырабатывают, необходимо сделать вторую плановую дозу.

Иммунитет после прививки сохраняется на протяжении 5 лет, затем постепенно начинает ослабевать, поэтому проводится ревакцинация в 6-летнем возрасте. В этом случае вакцины против кори создают иммунитет, сохраняющийся в отдельных случаях более 20 лет, но в среднем спустя 10–15 лет человек может заболеть корью. Иммунитет со временем ослабевает, и взрослым до 35-летнего возраста, а в последующем каждые 10 лет до 55-летнего возраста необходимо проводить иммунопрофилактику согласно действующему в Кыргызской Республике Национальному календарю профилактических прививок. Однако следует отметить, что, как только человек переболеет корью, то вырабатывается иммунитет к данной инфекции, который сохраняется в течение всей его жизни. Так, в Кыргызской Республике общее число людей, заболевших корью в период с 2015 по 2020 г., составило 21908 чел. (табл. 2) [2].

В Республике Кыргызстан за последние анализируемые 6 лет средневзвешенный удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» остаётся на уровне 3,4%, что свидетельствует о высоком уровне риска возникновения коревой вспышки на территории страны.

**Таблица 2**

Общее число людей, впервые заболевших инфекционными и паразитарными болезнями, в том числе корью, в Кыргызской Республике за период с 2015 с 2020 г. (чел.)

Заболевания	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Число заболевших людей с впервые установленным диагнозом	1678697	1391379	1590013	1584639	1553429	1104772
Изменение числа заболевших людей с впервые установленным диагнозом (по сравнению с предыдущим периодом)	31242	- 287318	198634	- 5374	- 31210	- 448657
Инфекционные и паразитарные болезни	113954	69879	88420	89591	93560	90609
Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)	- 4283	- 44075	18541	1171	3969	- 2951
Удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом (в процентах)	6,8	5,0	5,6	5,7	6,0	8,2
Средневзвешенный удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом (в процентах)	6,2					

Окончание табл. 2

Заболевания	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
В том числе:						
<i>Корь</i>	17783	–	5	1007	2380	733
Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)	17518	- 17783	5	1002	1373	- 1647
Темп роста (в процентах)	6710,6	–	–	20140,0	236,4	30,8
Средневзвешенный темп роста (в процентах)	4519,6					
Темп прироста (в процентах).	6610,6	–	–	20040,0	136,4	- 69,2
Средневзвешенный темп прироста (в процентах)	4419,6					
Удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в Кыргызской Республике (в процентах)	15,600	–	0,006	1,120	2,540	0,810
Средневзвешенный удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в Кыргызской Республике (в процентах)	3,400					
Абсолютное увеличение (абсолютное уменьшение (-)) удельного веса заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в Кыргызской Республике	15,400	–	0,006	1,114	1,420	- 1,730
Средневзвешенное абсолютное увеличение (абсолютное уменьшение (-)) удельного веса заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в Кыргызской Республике	2,7					
Отношение показателя «Удельный вес заболевших корью в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом в Кыргызской Республике (в процентах)», к показателю «Удельный вес заболевших людей с впервые установленным диагнозом «Инфекционные и паразитарные болезни» в общем числе заболевших людей с впервые установленным диагнозом (в процентах)»	2,29411	–	0,00005	0,01000	0,02500	0,00900
Изменение (по сравнению с предыдущим периодом)	–	–	0,6	0,1	0,3	2,2[1]
Темп роста (в процентах)	–	–	112,0	101,8	105,3	136,7
Средневзвешенный темп роста (в процентах)	114,0					
Темп прироста (в процентах)	–	–	12,0	1,8	5,3	36,7
Средневзвешенный темп прироста (в процентах)	14,0					

Источник: По данным материалов официального сайта Национального статистического комитета Кыргызской Республики. Здравоохранение. Число заболевших людей с впервые установленным диагнозом [2].

До сих пор одной из самых контагиозных вирусных инфекций, которой подвержены чаще всего дети, выступает корь, являющаяся опасной для беременных. Хотя заражение корью у беременных женщин происходит крайне редко, примерная численность больных корью беременных женщин составляет в среднем 0,4–

0,6/10000 в мировой практике. Проведен ретроспективный анализ историй болезней с диагнозом корь, отобранных в Республиканской клинической инфекционной больнице методом случайной выборки, проанализированы 27 случаев заболевания корью у беременных женщин разных возрастов (16 лет – 31 год) (табл. 3) [3].

**Таблица 3**

Выборочные истории болезней беременных женщин, заболевших корью, в Кыргызской Республике за период с 2015 по 2020 г. (чел.)

Показатели	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Количество заболевших корью беременных женщин / Удельный вес (в процентах)	23 (100,0%)	–	–	1 (100,0%)	3 (100,0%)	–
Изменение числа заболевших корью беременных женщин (по сравнению с предыдущим периодом)	23 (100,0%)	–	–	1 (100,0%)	2 (66,7%)	–
<i>По установленному диагнозу:</i>						
Диагноз: типичная корь, тяжёлая форма	18 (78,3%)	–	–	1 (100,0%)	3 (100,0%)	–
Диагноз: типичная корь, средней тяжести	5 (21,7%)	–	–	–	–	–
<i>По возрасту:</i>						
35–45 лет	–	–	–	–	–	–
30–34 года	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
25–29 лет	2 (8,7%)	–	–	–	–	–
20–24 года	7 (30,4%)	–	–	1 (100,0%)	3 (100,0%)	–
16–19 лет	13 (56,5%)	–	–	–	–	–
<i>По осложнениям:</i>						
имелись	17 (73,9%)	–	–	1 (100,0%)	1 (33,3%)	–
не имелись	6 (26,1%)	–	–	–	2 (66,7%)	–
<i>Основные осложнения:</i>						
не имелись осложнения	6 (26,1%)	–	–	–	2 (66,7%)	–
имелись	17 (73,9%)	–	–	1 (100,0%)	1 (33,3%)	–
в том числе:						
отит, ларингит	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
гастроэнтерит	6 (26,1%)	–	–	–	–	–
пневмония	3 (13,0%)	–	–	–	–	–
фарингит	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
энтерит	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
ларинготрахеит	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
ларингит, фарингит	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
ларингит	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
энтерит, цистит	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
плеврит правосторонний, энтерит	–	–	–	1 (100,0%)	–	–
энтерит, ларинготрахеит	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
пневмония двухсторонняя	–	–	–	–	1 (33,3%)	–

Продолжение табл. 3

Показатели	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
<i>По прививочному статусу:</i>						
не привитые	12 (52,2%)	–	–	1 (100,0%)	1 (33,3%)	–
привитые (согласно календарю профилактических прививок)	11 (47,8%)	–	–	–	2 (66,7%)	–
<i>По эпидемиологическому анамнезу:</i>						
наличие контакта с больным(ми) корью	4 (17,4%)	–	–	–	2 (66,7%)	–
отсутствие контакта с больным(ми) корью	19 (82,6%)	–	–	1 (100,0%)	1 (33,3%)	–
<i>По применению антибиотиков в ходе терапии:</i>						
применялись	23 (100,0%)	–	–	1 (100,0%)	2 (66,7%)	–
не применялись	–	–	–	–	1 (33,3%)	–
<i>По ИФА на антитела IgM:</i>						
имелись	4 (17,4%)	–	–	–	–	–
не имелись	19 (82,6%)	–	–	1 (100,0%)	3 (100,0%)	–
<i>По симптомам:</i>						
имелись	23 (100,0%)	–	–	1 (100,0%)	3 (100,0%)	–
не имелись	–	–	–	–	–	–
<i>По срокам беременности:</i>						
в I триместре беременности	6 (26,1%)	–	–	–	3 (100,0%)	–
в том числе:						
внематочная беременность со сроком 3 недели	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
самопроизвольный выкидыш (при сроке беременности 4–5 недель)	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
во II триместре беременности	11 (47,8%)	–	–	–	–	–
в III триместре беременности	6 (26,1%)	–	–	1 (100,0%)	–	–
<i>По профессии:</i>						
не работает	16 (69,6%)	–	–	1 (100,0%)	3 (100,0%)	–
работает	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
студентка	6 (26,1%)	–	–	–	–	–
<i>По сопутствующим заболеваниям:</i>						
имелись	9 (39,1%)	–	–	1 (100,0%)	–	–
в том числе:						
анемия 1 степени	8 (34,8%)	–	–	1 (100,0%)	–	–
анемия 2 степени	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
не имелись	14 (60,9%)	–	–	–	3 (100,0%)	–

Продолжение табл. 3

Показатели	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
<i>По дню поступления:</i>						
1 день	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
2 день	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
3 день	6 (26,1%)	–	–	–	–	–
4 день	6 (26,1%)	–	–	1 (100,0%)	–	–
5 день	7 (30,4%)	–	–	–	1 (33,3%)	–
6 день	–	–	–	–	1 (33,3%)	–
7 день	2 (8,7%)	–	–	–	–	–
14 день	–	–	–	–	1 (33,3%)	–
<i>По температуре при поступлении:</i>						
40 °С	–	–	–	1 (100,0%)	–	–
39 °С	12 (52,2%)	–	–	–	1 (33,3%)	–
38 °С	11 (47,8%)	–	–	–	1 (33,3%)	–
37 °С	–	–	–	–	1 (33,3%)	–
<i>Длительность лихорадки:</i>						
1 день	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
4 дня	4 (17,4%)	–	–	–	–	–
5 дней	4 (17,4%)	–	–	–	–	–
6 дней	5 (21,7%)	–	–	–	–	–
7 дней	4 (17,4%)	–	–	1 (100,0%)	1 (33,3%)	–
8 дней	4 (17,4%)	–	–	–	–	–
9 дней	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
10 дней	–	–	–	–	1 (33,3%)	–
16 дней	–	–	–	–	1 (33,3%)	–
<i>По наличию характерной пятнисто-папулезной сыпи кожных покровов:</i>						
имелась	22 (95,7%)	–	–	1 (100,0%)	3 (100,0%)	–
не имелась	1 (4,4%)	–	–	–	–	–
<i>По наличию зуда кожных покровов:</i>						
имелся	13 (56,5%)	–	–	1 (100,0%)	3 (100,0%)	–
не имелся	10 (43,5%)	–	–	–	–	–

Окончание табл. 3

Показатели	2015 год	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
<i>По наличию общей интоксикации:</i>						
имелась	23 (100,0%)	–	–	1 (100,0%)	3 (100,0%)	–
не имелась	–	–	–	–	–	–
<i>По светобоязни:</i>						
имелась	11 (47,8%)	–	–	–	2 (66,7%)	–
не имелась	12 (52,2%)	–	–	1 (100,0%)	1 (33,3%)	–
<i>По слезотечению:</i>						
имелось	11 (47,8%)	–	–	–	2 (66,6%)	–
не имелось	12 (52,2%)	–	–	1 (100,0%)	1 (33,3%)	–

Источник: По материалам, полученным из выборочных историй болезни пациентов (беременных женщин) Республиканской клинической инфекционной больницы, за период с 2015 по 2020 г. Город Бишкек. Кыргызская Республика [3].

В целом в рамках исследования были проанализированы 27 историй болезни беременных женщин с диагнозом корь, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу, из них заболевших корью в тяжёлой форме 81,5% и 18,5% – с диагнозом типичная корь средней тяжести. Общая интоксикация была у всех беременных (100,0% от общего числа исследуемых беременных женщин, заболевших корью). Светобоязнь наблюдалась у 48,2% беременных. Слезотечение также наблюдалось у 48,2% беременных. У 70,4% беременных были опасные осложнения. У 37,0% беременных были сопутствующие заболевания (анемия 1 и 2 степени). У 63,0% беременных сопутствующих заболеваний не выявлено.

Клинический диагноз корь был подтверждён лабораторно путём выявления специфических коревых IgM в тест-системе иммуноферментного анализа (ИФА на антитела IgM) [4]. Материалы для выделения вируса и вирусной РНК (кровь, собранная для проведения анализа) были корректно собраны в сроки и по протоколу, рекомендованному ВОЗ и Руководством по интегрированному эпидемиологическому надзору за корью, краснухой и синдромом врождённой краснухи, утверждённому приказом Министерства здравоохранения Кыргызской Республики «Об усилении системы эпидемиологического надзора за корью, краснухой и СВК в Кыргызской Республике» от 25 декабря 2009 г. № 841 [5, 6].

Наличие специфических и общих симптомов было обнаружено у всех беремен-

ных (100,0% из историй болезней которые были включены в выборку, беременных женщин, заболевших корью). С фебрильными значениями температуры тела поступили 51,9% беременных, а 48,1% беременных поступили с температурой от 37 °С до 38 °С. Осложнения имелись у 70,4% беременных от общего числа беременных женщин, заболевших корью.

В связи с этим перед планированием беременности женщина должна сдать анализ на отсутствие или наличие антител к коревой инфекции и определения их количества. Анализ на антитела к коревой инфекции проводится при помощи универсального метода полимеразно-цепной реакции (ПЦР). В качестве материала для анализа используется образец крови беременной женщины. В исследуемом материале выявляется уникальный, характерный только для данного возбудителя фрагмент РНК. При необходимости перед планированием беременности женщине рекомендуется сделать противокоревую прививку.

На ранних сроках беременности (в I триместре беременности) при заражении корью беременной женщины в 20% случаев может произойти самопроизвольный выкидыш (аборт) или могут возникнуть пороки развития плода (пороки сердца, поражение нервной системы, глухота, синдром Дауна и т.д.). При поступлении в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Бишкека среди беременных женщин, заболевших корью, у одной беременной (3,7% из исследуемых 27 историй

болезни беременных женщин, заболевших корью) была обнаружена внематочная беременность со сроком 3 недели. Также среди беременных женщин, заболевших корью, на ранних сроках беременности (в I триместре беременности) при заражении корью у одной беременной (3,7% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью) произошёл самопроизвольный выкидыш (при сроке беременности 4–5 недель), были кровоизлияния во влагалище при поступлении в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Бишкека.

При заражении беременной женщины на последних неделях беременности (накануне родов) чаще всего возрастает риск рождения ребёнка с врождённой инфекцией кори (с симптомами коревой инфекции). Среди беременных женщин, заболевших корью, у 25,9% беременных беременность протекала в III триместре беременности. При этом у одной беременной (3,7% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью) наступила 38–39 неделя беременности, у одной беременной (3,7% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью) наступила 38 неделя беременности, у одной беременной (3,7% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью) наступила 34 неделя беременности. Так, у 11,1% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью, значительно возрастал риск рождения ребёнка с врождённой инфекцией кори (с симптомами коревой инфекции). Смертность новорождённых с врождённой инфекцией кори до начала применения антибиотиков составляет 20–30% у доношенных новорождённых и 50% и более – у недоношенных. Общая перинатальная смертность достигает 30–33%. Такая высокая перинатальная смертность является следствием коревой пневмонии.

После первых недель беременности корь чаще всего протекает нормально, не приводя к поражениям плода. С точки зрения возможного поражения плода наиболее опасное осложнение кори – бактериальная пневмония. Бактериальная пневмония способна привести к гибели плода, а в особо тяжёлых случаях и к гибели самой беременной женщины. Пневмония имела у 14,8% беременных, при этом у одной беременной (3,7% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью) имела двусторонняя пневмония.

Так, в целом развитие кори, как опасного инфекционного заболевания, может сопровождаться тяжёлыми осложнениями,

среди которых наиболее распространены поражения дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной систем.

К опасным осложнениям относят ларингиты, отиты (воспаление среднего уха), стоматиты, трахеобронхиты, пневмонию, лимфадениты (воспаление шейных и поднижнечелюстных лимфоузлов). У 70,4% беременных были опасные осложнения.

К тяжёлым и наиболее опасным осложнениям относят энцефалит, менингоэнцефалиты, энцефалопатию, полиневрит, серозный менингит, энцефаломиелит, отёк головного мозга, слепота из-за поражения зрительных нервов, кома. Тяжёлых и наиболее опасных осложнений у беременных из исследуемых 27 историй болезни не наблюдалось.

Согласно проведённому исследованию данным по беременным женщинам, заболевшим корью, в Кыргызской Республике, корь передаётся воздушно-капельным путём. Вирус кори проникает в организм через слизистые оболочки глаз и верхних дыхательных путей: 1) из-за высокой восприимчивости к инфицированию (почти в 100% случаев, если не иммунизированный или ранее корью не болевший человек будет контактировать с больным корью в то время, когда больной заразен (высококонтагиозен)); и 2) из-за летучести вируса кори). Вирус сконцентрирован в человеческой слюне и слизи из носа. Во время кашля, чихания и даже при разговоре вирус способен попадать на слизистую оболочку дыхательных путей и глаз с мельчайшими капельками слюны и слизи. В 22,2% случаев беременная женщина была в прямом контакте с болевшим корью человеком. В 77,8% случаев беременная отрицала наличие прямого контакта с болевшим корью человеком, а также отрицала нахождение в местах большого скопления людей, некоторые из которых могли быть непосредственными носителями вируса кори или, возможно, пассивными носителями вируса кори.

Проведенные лабораторные исследования показали, что данный вирус кори атакует клетки центральной нервной системы, слизистые оболочки кишечника и дыхательных путей. У 100,0% беременных женщин обнаружены симптомы вируса кори, которая атаковала клетки слизистой оболочки кишечника и дыхательных путей. Общая интоксикация была у всех беременных (100,0% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью).

От момента попадания вируса в организм и заражения до появления первых признаков болезни проходит примерно 8–10 дней (чаще 9–11 дней), но иногда ин-

кубационный период может удлиниться до трёх недель (то есть от 11 дней до 21 дня), (однако инкубационного периода короче 7 дней не было ни у кого). Одна беременная (3,7% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью) поступила в клинику больницы на 14 день болезни.

Стандартно корь, вызываемая парамиксовирусом, начинается с повышения температуры тела до 39–40 °С (у 100,0% от общего числа беременных женщин, заболевших корью), головной боли, насморка и кашля. Корь характеризуется катаральным воспалением слизистых оболочек носа и горла. Типично и поражение глаз: начинается слезотечение (у 48,2% от общего числа беременных женщин, заболевших корью), конъюнктивит (воспаление слизистой оболочки век). Эти симптомы напоминают симптомы ОРЗ и сохраняются 2–3 дня (бывают случаи сохранения этих симптомов до 5–6 дней). После этого на 4–5 день появляется сыпь (у 92,6% от общего числа беременных женщин, заболевших корью). Она представляет собой розовые пятнышки, которые сливаются друг с другом, превращаясь в пятна очень крупного размера ярко-красного цвета. Локация пятен специфична только для кори: появившись вначале на голове (на лице, за ушами и на шее), медленно опускаются вниз (на туловище и руки) и в течение 2–3 дней достигают ног (у 92,6% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью). То есть развитие данного опасного инфекционного заболевания начинается как классическая ОРВИ, но симптоматика выражена более интенсивно. Так, именно для кори характерны следующие ярко выраженные проявления: 1) повышение температуры тела до фебрильных цифр. С фебрильными значениями температуры тела поступили 51,9% беременных, а 48,1% беременных поступили с температурой от 37 до 38 °С; 2) заложенность носа и ринорея; 3) сухой надсадный кашель; 4) слезотечение (у 48,2% от общего числа беременных женщин, заболевших корью), возможно развитие конъюнктивита или кератита; 5) потеря аппетита; 6) слабость и ломота в теле. Действительно, специфическим проявлением кори выступает энантема (у 92,6% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью), которая появляется на 4–5 день от начала проявления симптомов. Энантема распространяется сверху вниз: сначала появляется на лице, шее, верхней части туловища, руках, а потом на ногах (у 92,6% от общего числа беременных женщин, заболевших корью). Высыпания не зудят (у 37,0%

от общего числа беременных женщин, заболевших корью), но у 63,0% от общего числа беременных женщин, заболевших корью, был зуд кожных покровов. Спустя 4–5 дней сыпь начинает бледнеть, а на её месте остаются участки шелушения. Появление пятен Филатова – Коплика в виде мелких белёсых пятнышек, окружённых красной каёмкой, на внутренней поверхности щеки также является специфическим проявлением кори.

До сих пор специфического(-их) метода(-ов) терапии не разработано. Основа стандартного подхода в лечении – обеспечение постельного режима, гигиеническое содержание больного, обеспечение приглушённого света для того, чтобы избежать рези в глазах, обеспечение обильного питья, удовлетворяющего потребность организма в жидкости, если корь протекает без осложнений, и если имеются осложнения, то рекомендуются симптоматические средства. При осложнениях бактериальной природы должны быть применены антибиотики (96,3% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью, получили антибиотиковую терапию). При пневмонии лечение проводится по общим правилам (14,8% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью, получили антибиотиковую терапию для лечения пневмонии). Госпитализация больных осуществляется по клиническим показаниям (тяжелые формы (с 2015 по 2020 г. в Республиканскую клинику инфекционную больницу в городе Бишкек поступило беременных женщин, заболевших корью в тяжёлой форме 81,5% из исследуемых 27 историй болезни беременных, заболевших корью, а 18,5% – с диагнозом типичная корь средней тяжести), осложнения), а также по эпидемиологическим показаниям.

У непривитых против кори (у 51,9% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью) заболевание часто протекает в тяжёлой форме (у 81,5% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью) и с осложнениями (у 70,4% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью). Даже у привитых заболевание (у 48,1% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью) может возникнуть в лёгкой форме или средней тяжести (средней тяжести – у 18,5% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью). Наибольшую опасность больные корью представляют в последние дни инкубации вируса кори перед появлением сыпи.



После кори у переболевших временно формируется состояние иммунодефицита (снижение защиты от других инфекций), что может стать причиной быстрой восприимчивости к другим тяжёлым бактериальным инфекциям (у 70,4% из исследуемых 27 историй болезни беременных женщин, заболевших корью, в Кыргызской Республике в период с 2015 по 2020 г.).

### Заключение

Главное отличие возбудителя кори (возбудителем кори является РНК-содержащий вирус) – высокая контагиозность, поэтому восприимчивость населения к этому вирусу чрезвычайно высока.

Вероятность заражения корью во время беременности достаточно низкая, поскольку иммунизация, правильно проведённая в детстве, создаёт иммунитет на всю жизнь. Однако в случае заражения корью при развитии данного заболевания у беременных женщин наблюдается тяжёлое течение с повышенным риском развития осложнений: антенатальная гибель плода, преждевременные роды или самопроизвольный выкидыш. При заражении вирусом кори в первом триместре у плода могут появиться пороки развития, затрагивающие сердечную мышцу, орган слуха и т.д.

В случае заболевания корью беременной перед родами необходима обязательная её изоляция. В случае рождения здорового ребёнка у беременной, которая заболела корью перед родами и рождением ребёнка, ребёнок изолируется от матери на период болезни матери. В случае заболевания матери и ребёнка корью рекомендуется совместная изоляция обоих и грудное вскармливание новорожденного.

Всем беременным женщинам, находившимся в прямом контакте с больным корью и не болевшим корью ранее, показано профилактическое введение противокоревой иммуноглобулина в течение первых 72 часов с момента прямого контакта. При наличии противопоказаний к вакцинации не позднее чем через 6 дней с момента прямого контакта с больным корью проводят пассивную иммунизацию с помощью человеческого иммуноглобулина.

Специфического лечения кори у беременных нет. Специфических антибиотиков против кори у беременных нет. Специфических противовирусных (противокоревых) средств для беременных нет. Специфических средств, которые бы убивали вирус кори у беременных, тоже нет. Препараты назначались беременным женщинам, боль-

ным корью, исходя из симптомов (по общим правилам для простуд, а при возникновении осложнений – с учётом их симптоматики). Наиболее эффективной мерой профилактики остается активная иммунизация. В Кыргызской Республике живая коревая вакцина (ЖКВ) проводится в соответствии с календарём прививок для активной иммунизации детей и взрослых. Вакцинация беременных женщин живой аттенуированной противокоревой вакциной категорически запрещена.

В период беременности женщине необходимо избегать зон, где имеются вспышки кори и других инфекционных заболеваний, а также постоянно избегать мест большого скопления людей. Улучшение качества службы здравоохранения, усиление инфраструктуры, активная иммунизация помогут уменьшить количество инфицированного населения Кыргызской Республики, в том числе беременных женщин.

### Список литературы

1. Материалы официального сайта Национального статистического комитета Кыргызской Республики. Здравоохранение. Доля целевой группы населения, охваченная иммунизацией всеми видами вакцин, включённых в Национальную программу [Электронный ресурс]. URL: <http://www.stat.kg/ru/opendata/category/4268/> (дата обращения: 20.11.2021).
2. Материалы официального сайта Национального статистического комитета Кыргызской Республики. Здравоохранение. Число заболевших людей с впервые установленным диагнозом [Электронный ресурс]. URL: <http://www.stat.kg/ru/opendata/category/260/> (дата обращения: 20.11.2021).
3. Материалы, полученные из историй болезни пациентов (беременных женщин) Республиканской клинической инфекционной больницы, за период с 2015 года по 2020 годы. Город Бишкек. Кыргызская Республика.
4. Тлеумбетова Н., Нусупбаева Г., Амандосова Д., Кулжабаева А., Дурумбетов Е., Магай А. Результаты молекулярно-генетического мониторинга вирусов кори, циркулировавших на территории Казахстана в 2015 году [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-molekulyarno-geneticheskogo-monitoringa-virusov-kori-tsirkulirovavshih-na-territorii-kazahstana-v-2015-godu> (дата обращения: 24.11.2021).
5. Приказ Министерства здравоохранения Кыргызской Республики «Об усилении системы эпидемиологического надзора за корью, краснухой и СВК в Кыргызской Республике» от 25 декабря 2009 года № 841. [Электронный ресурс]. URL: <https://dgsen.kg/dokumenty/prikaz-841-ob-usilenii-sistemy-jepidemiologicheskogo-nadzora-za-korju-krasnuhoj-i-svk.html> (дата обращения: 24.11.2021).
6. Руководство по интегрированному эпидемиологическому надзору за корью, краснухой и синдромом врожденной краснухи, утверждённое приказом Министерства здравоохранения Кыргызской Республики «Об усилении системы эпидемиологического надзора за корью, краснухой и СВК в Кыргызской Республике» от 25 декабря 2009 года № 841 [Электронный ресурс]. URL: [https://dgsen.kg/wp-content/uploads/2018/10/prikaz\\_mz\\_ob-usilenii-sistemy-jepidemiologicheskogo-nadzora-za-korju-krasnuhoj-i-svk\\_841.pdf](https://dgsen.kg/wp-content/uploads/2018/10/prikaz_mz_ob-usilenii-sistemy-jepidemiologicheskogo-nadzora-za-korju-krasnuhoj-i-svk_841.pdf) (дата обращения: 24.11.2021).

УДК 614.2:616.3(575.2)

## ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КИРГИЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

<sup>1,2</sup>Чойбекова К.М., <sup>2</sup>Джумалиева Г.А.

<sup>1</sup>Научно-производственное объединение «Профилактическая медицина»

Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек;

<sup>2</sup>Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек,

e-mail: kushtara1771@gmail.com

Условия труда врачей-стоматологов и медицинского персонала характеризуются высокой напряженностью и влиянием неблагоприятных факторов производственной среды физической, химической, биологической природы. С внедрением новых методов диагностики и лечения, а также материалов и технологий спектр профессиональных вредностей расширился. Риск передачи инфекции в стоматологических организациях очень высок. Особое внимание следует обратить на распространение гемоконтактных инфекций, так как кровь и слюна во время инкубационного периода многих заболеваний становятся высокоинфекционными. При дыхании и препаровке твердых тканей зубов в воздух рабочей зоны выделяются микроорганизмы, и медперсонал совершенно не защищен от аэрогенной инфекции. Для изучения главного показателя здоровья проведен анализ состояния здоровья медицинских работников стоматологических организаций изучением заболеваемости с временной утратой трудоспособности за пятилетний период. Исследования показали высокий уровень заболеваемости по основным классам болезней. Так, на 100 работающих врачей-стоматологов ежегодно приходится в среднем  $50,80 \pm 1,45$  случая и  $347,0 \pm 0,2$  дня нетрудоспособности. Средняя длительность одного случая составила 6,8 дня. На основе полученных результатов даны практические рекомендации для сохранения здоровья и уровня трудоспособности врачей-стоматологов и медицинского персонала со строгим выполнением правил инфекционного контроля.

**Ключевые слова:** здоровье медперсонала, заболеваемость с временной утратой трудоспособности, структура заболеваемости, врачи-стоматологи

## MORBIDITY OF MEDICAL WORKERS OF DENTAL HEALTH ORGANIZATIONS OF THE KYRGYZ REPUBLIC

<sup>1,2</sup>Choybekova K.M., <sup>2</sup>Djumaliev G.A.

<sup>1</sup>Scientific and production association "Preventive medicine"

Ministry of health development of the Kyrgyz Republic, Bishkek;

<sup>2</sup>IK Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, e-mail: kushtara1771@gmail.com

The working conditions of dentists and medical personnel are characterized by high tension and the influence of adverse factors of the working environment of a physical, chemical, biological nature. With the introduction of new diagnostic and treatment methods, as well as materials and technologies, the range of occupational hazards has expanded. The risk of infection transmission in dental organizations is very high. Particular attention should be paid to the spread of blood-borne infections, since blood and saliva become highly infectious during the incubation period of many diseases. When breathing and dissecting hard dental tissues, microorganisms are released into the air of the working area, and the medical staff is completely unprotected from aerogenic infection. To study the main indicator of health, an analysis of the state of health of medical workers of dental organizations was carried out by studying the incidence with temporary disability over a five-year period. Studies have shown a high incidence rate for the main classes of diseases. Thus, per 100 working dentists annually there are an average of  $50,8 \pm 1,45$  cases and  $347,0 \pm 0,20$  days of disability. The average duration of one case was 6,8 days. Based on the results obtained, practical recommendations are given for maintaining the health and working capacity of dentists and medical personnel with strict adherence to infection control rules.

**Keywords:** health of medical staff, morbidity with temporary disability, morbidity structure, dentists

В настоящее время проблема профилактики заболеваний врачей-стоматологов остается одной из самых актуальных. Условия труда врачей-стоматологов и медицинского персонала влияют на состояние здоровья, учитывая тот факт, что за последние десятилетия происходит видоизменение и расширение спектра профессиональных вредностей, связанных с внедрением современных методов лечения и диагностики. Врачам-стоматологам всех специальностей

свойственны нагрузки, связанные с длительным статическим напряжением мышц позвоночника и плечевого пояса. Напряжение мышц обусловлено вынужденной рабочей позой, что приводит к патологии костно-мышечной системы [1; 2].

Заболеваемость медицинского персонала стоматологического профиля остается малоизученной областью. Это связано с рядом причин, одной из которых является отсутствие истинного представления в меди-

цинской документации и отчетных данных об уровне пораженности данной категории медицинских работников [3].

Уровень заболеваемости медицинского персонала стоматологического профиля определяется неблагоприятными и вредными условиями труда физической, химической, биологической природы, источающими защитные силы организма и делающими его восприимчивым к действию причинного фактора [4]. Наиболее значимым из вредных производственных факторов является бактериальная загрязненность воздуха лечебных кабинетов, так как через воздух могут передаваться инфекционные заболевания. Сравнительный анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности врачей стоматологов-ортопедов и стоматологов-терапевтов проводят многие авторы, констатируя высокий уровень заболеваемости [4-7]. Однако есть работы, посвященные изучению заболеваемости с временной утратой трудоспособности, где показано, что за последние годы отмечается снижение заболеваемости среди врачей-стоматологов при увеличении средней продолжительности одного случая нетрудоспособности [8].

Особое внимание следует обратить на распространение гемоконтактных инфекций – ВИЧ, гепатит В, С. Стоматологи имеют потенциальный риск заражения при проведении процедур с кровью, слюной или десневой жидкостью, особенно при работе с пациентами высокого риска. Разнообразием заболеваний, связанных с профессиональной деятельностью, являются «прионовые болезни», характеризующиеся накоплением приона – патологического белка, вызывающего поражение и гибель клеток головного мозга [1].

Данные по гигиенической оценке условий труда и организации трудового процесса медицинских работников стоматологического профиля требуют

логического профиля требуют детального исследования, существенного дополнения и учета всех профессиональных факторов, детализация которых позволит снизить риск возникновения заболеваний у специалистов данной области [9].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы было изучить заболеваемость с временной утратой трудоспособности у медицинских работников стоматологических организаций.

#### Материалы и методы исследования

Заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) изучалась на основе листков нетрудоспособности, выданных медицинскими учреждениями с 2011 по 2015 год. Всего за пять лет у 752 медицинских работников стоматологических организаций было выкопировано 1227 больничных листов, выданных лечебными учреждениями г. Бишкек.

ЗВУТ изучали по рекомендациям И.В. Догле [10]. При обработке первичного материала использовали номенклатуру болезней и проблем, связанных со здоровьем, Международной статистической классификации 10-го пересмотра [11]. Вычислялись: удельный вес болевших лиц, количество случаев и дней нетрудоспособности, средняя длительность случая. Методами вариационной статистики рассчитывали средние величины и ошибки средних величин.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ВУТ) показал, что на 100 работающих врачей-стоматологов ежегодно приходится в среднем  $50,80 \pm 1,45$  случая и  $347,0 \pm 0,2$  дня нетрудоспособности. Средняя длительность одного случая с ВУТ составила 6,8 дня (табл. 1).

Таблица 1

Показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности медицинских работников стоматологических организаций (M±m на 100 круглогодичных лиц)

Показатели	2011	2012	2013	2014	2015	В среднем за период
Болевшие лица	33,9±2,17	33,2±2,15	36,2±2,21	24,1±1,94	28,6±2,03	31,2±0,94
Число случаев нетрудоспособности	58,1±3,5	53,7±3,35	58,1±3,50	39,1±2,84	45,7±3,03	50,8±1,45
Число дней нетрудоспособности	371,7±0,46	357,2±0,45	403,2±0,48	308,0±0,41	298,0±0,40	347,0±0,20
Средняя длительность случая	6,4	6,7	6,9	7,9	6,5	6,8

Таблица 2

Структура заболеваемости медицинских работников  
стоматологических организаций за 5 лет

Класс болезней по МКБ-10	Коэффициент структуры в %		Средняя длительность 1 случая
	случаи	дни	
I. Инфекционные и паразитарные болезни	1,0	1,2	8,4
II. Новообразования	0,4	0,6	10,4
III. Болезни крови, кроветворных органов	0,1	0,2	13,0
IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	0,7	0,9	9,3
V. Психические расстройства и расстройства поведения	0,1	0,4	34,0
VI. Болезни нервной системы	1,6	1,8	7,4
VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	0,6	0,5	5,6
VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка	0,3	0,3	5,3
IX. Болезни системы кровообращения	7,5	8,2	7,4
X. Болезни органов дыхания	43,8	34,5	5,4
XI. Болезни органов пищеварения	5,7	5,1	6,1
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	1,0	1,2	8,4
XIII. Болезни костно-мышечной системы	5,2	5,3	7,0
XIV. Болезни мочеполовой системы	2,0	2,7	9,0
XV. Беременность, роды и послеродовой период	2,7	2,3	5,9
XIX. Травмы и отравления	10,0	16,4	11,2
XX. Внешние причины заболеваемости и смертности	0,2	0,1	3,0
XXI. Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	0,2	0,2	6,5
Заболевание	17,0	18,4	7,4
<b>Всего:</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>9,0</b>

Показатели заболеваемости в 2014 году заметно снизились как по численности болевших лиц (24,1±1,94), так и по числу случаев нетрудоспособности (39,1±2,84), однако по средней длительности случая показатель заметно превышает – 7,9.

Из таблицы 2 видно, что в структуре заболеваемости изучаемого контингента отсутствуют отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (XVI класс), врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения (XVII класс), симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (XVIII класс), основную патологию формируют 5 из оставшихся 18 классов заболеваний, на долю которых приходится около 72,2% патологии. Это болезни органов дыхания, травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин, системы кровообращения, болезни органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединитель-

ной ткани. В рубрику «заболевание» попали листки временной нетрудоспособности (17,0%) без указания диагноза.

Как показали исследования, в структуре заболеваний преобладали болезни органов дыхания, на долю которых приходится 43,8%. Высокий уровень заболеваемости данной патологией можно объяснить неблагоприятными микроклиматическими условиями стоматологических кабинетов. А также возможностью инфицирования врачей в условиях массового амбулаторного приема, при котором происходит тесный контакт зоны дыхания врача с пациентом, имеющим легкие, стертые, атипичные формы болезней органов дыхания и заболевания верхних дыхательных путей в стадии инкубации (как один из источников инфицирования врача). Применение высокоскоростных стоматологических установок во время проведения манипуляций с твердыми тканями зуба распространяет аэрозоль из полости рта пациента, содержащий частицы зуба, микроорганизмы, кровь, слюну, которые

могут быть потенциально инфицированными. Зачастую врачи-стоматологи пренебрегают использованием средств индивидуальной защиты – защитных масок, очков, лицевых щитков, о чем свидетельствуют данные социального исследования. Только 87,5% респондентов при приеме пациентов всегда используют маски, 3,4% используют маски, только если у пациента ОРЗ, 10,3% респондентов указали, что нет в наличии, 5% – забывают надеть маску и 33,3% жалуются на неудобства работы в маске. Защитными очками при проведении манипуляций пользуются 75,3% респондентов. Причинами неиспользования защитных очков у оставшихся респондентов были: у 26,6% – не было в наличии, 16,5% – забывают надеть, 19% – жалуются на неудобства работы в очках и 37% не отметили причину неиспользования очков. По данным базового мониторинга и оценки состояния инфекционного контроля, блок «безопасность медицинских процедур» составил всего 26,9%. Критерий по использованию средств ин-

дивидуальной защиты выполнялся только на 11,1%. У остальных 88,9% медперсонала наблюдалось невыполнение требований по обязательному использованию средств личной защиты при приеме пациентов.

Второе ранговое место заняли травмы и отравления (10,0%); 3 место – болезни системы кровообращения (7,5%); 4 – болезни органов пищеварения (5,7%); 5 – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (5,2%).

Анализ показателей заболеваемости по классам болезней показан в таблице 3, из которой видно, что наибольшее число случаев и дней нетрудоспособности приходится на болезни органов дыхания (X класс) – 71,40±0,35 случая и 384,40±0,12 дня нетрудоспособности на 100 круглогодичных лиц. В основном это были острые респираторные заболевания, пневмония, бронхит, фарингит и др. Важно отметить, что заболевания этого класса протекали довольно легко, т.к. средняя длительность одного случая составила всего 5,4 дня нетрудоспособности.

**Таблица 3**

Показатели временной нетрудоспособности медицинских работников стоматологических организаций в среднем за 5 лет (M±m на 100 работающих)

Класс болезней по МКБ-10	Показатели нетрудоспособности		
	случаи	дни	ср. длит. 1 случая
I. Инфекционные и паразитарные болезни	1,6±0,05	13,4±0,02	8,4
II. Новообразования	3,3±0,07	6,9±0,02	10,4
III. Болезни крови, кроветворных органов	0,1±0,01	1,7±0,008	13,0
IV. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1,1±0,04	9,8±0,02	9,3
V. Психические расстройства и расстройства поведения	0,1±0,01	4,5±0,01	34,0
VI. Болезни нервной системы	2,7±0,07	19,5±0,03	7,4
VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	0,9±0,04	5,2±0,01	5,6
VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка	0,5±0,03	2,8±0,009	5,4
IX. Болезни системы кровообращения	12,2±0,14	91,1±0,06	7,4
X. Болезни органов дыхания	71,4±0,35	384,4±0,12	5,4
XI. Болезни органов пищеварения	9,3±0,13	56,6±0,05	6,1
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	1,6±0,05	13,4±0,02	8,4
XIII. Болезни костно-мышечной системы	8,5±0,12	59,4±0,05	7,0
XIV. Болезни мочеполовой системы	3,3±0,08	29,9±0,04	9,0
XV. Беременность, роды и послеродовой период	4,4±0,09	25,7±0,03	5,9
XIX. Травмы и отравления	16,4±0,17	182,4±0,08	11,2
XX. Внешние причины заболеваемости и смертности	0,3±0,02	0,8*	3,0
XXI. Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения	0,3±0,02	1,7*	6,5
Заболевание	27,8±0,22	204,4±0,08	7,4
<b>Всего:</b>	<b>165,8±0,53</b>	<b>1113,6±0,20</b>	<b>6,8</b>

На травмы и отравления (XIX класс) приходится  $16,40 \pm 0,17$  случая на 100 работающих; на болезни системы кровообращения (IX класс) –  $12,20 \pm 0,14$ , на болезни органов пищеварения (XI класс) –  $9,30 \pm 0,13$ , на болезни костно-мышечной системы (XIII класс) –  $8,50 \pm 0,12$  случая на 100 круглогодичных лиц. Травмы и отравления носили бытовой характер. Производственных аварий не зафиксировано. Болезни системы кровообращения состояли в основном из гипертонической болезни, пароксизма, стенокардии, первичной гипертензии, геморрагического васкулита. Болезни органов пищеварения составляли гастриты, хронический холецистит, хронический панкреатит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, язвенная болезнь желудка, калькулезный холецистит, гастроэнтериты, энтерофагиты, диспепсия, перитонит и др.

Болезни костно-мышечной системы составляли люмбагия, вертебролюмбагия, радикулит, радикулопатия, реактивный артрит, посттравматический артрит, остеохондроз, постревматоидный артрит, поясничный остеохондроз, миозит плечевого сустава и др.

По дням временной нетрудоспособности после болезней органов дыхания ( $384,40 \pm 0,12$ ) высокий показатель приходится на травмы и отравления –  $182,40 \pm 0,08$ ; болезни системы кровообращения –  $91,10 \pm 0,06$ ; болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани –  $59,40 \pm 0,05$  и болезни органов пищеварения –  $56,60 \pm 0,05$  дня на 100 круглогодичных лиц.

Наибольшая средняя длительность одного случая приходится на психические расстройства и расстройства поведения (V класс), составляя 34,0 дня, затем на болезни крови, кроветворных органов (III класс) – 13,0 дней; травмы и отравления (XIX класс) – 11,2 дня.

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ показал, что временную нетрудоспособность у медицинских работников стоматологического профиля в основном формируют 5 классов заболеваний, к которым относятся заболевания органов дыхания, травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин, системы кровообращения, болезни органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, на долю которых приходится 72,2% всей патологии. Почти половину всей временной нетрудоспособности обуславливают заболевания органов дыхания (43,8%), что может быть связано с неблагоприятными условиями труда врачей-стоматологов и несоблюдением санитарных норм и противоэпидемического режима. Это указывает не только на необходимость строгого выполнения профилакти-

ческих мероприятий, например применение врачами защитных масок, очков, лицевых щитков при выполнении лечебных процедур, дезинфекцию воздуха стоматологических кабинетов, налаживание вентиляционной системы в лечебных кабинетах, соблюдение санитарных норм и правил по размещению стоматологического оборудования с учетом площади помещения, использование водяного охлаждения зубов и пылесоса во время препаровки твердых тканей, но и дальнейшей разработки новых, более эффективных методов предупреждения заболеваний.

На основании проведенных исследований можно заключить, что от условий труда в соответствии с требованиями санитарных правил и норм, с соблюдением мер по инфекционному контролю в стоматологических организациях здравоохранения зависит состояние здоровья медицинских работников стоматологического профиля. Полученные в результате исследования показатели заболеваемости свидетельствуют о необходимости разработки профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости врачей-стоматологов, обеспечивающих безопасный и высокопроизводительный трудовой потенциал.

### Список литературы

1. Леонтьева Е.Ю., Быковская Т.Ю., Иванов А.С. Влияние условий труда на здоровье медицинских работников стоматологического профиля (обзор литературы) // Главный врач юга России. 2019. №3(67). С.4-8.
2. Федотова Ю.М., Костокова Ю.И. Профессиональные заболевания врача-стоматолога // Научное обозрение. Медицинские науки. 2017. №2. С.19-21.
3. Бессонова Т.И., Шкатова Е.Ю. Заболеваемость медицинских работников стоматологического профиля // Социальные аспекты здоровья населения. 2016. №3 (49). С. 3.
4. Бездетко Г.И., Бессонова Т.И., Шкатова Е.Ю., Попова О.П., Андреева А.А. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности врачей стоматологов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2017. №4. С. 38-41.
5. Демченко В.Г., Мехедова Е.А., Семенов В.М., Тятарь Д.В. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности врачей-стоматологов ортопедов // Институт стоматологии. 2011. №3 (52). С. 32-33.
6. Темуров Ф.Т. Частота заболеваемости медицинских работников стоматологического профиля // Клиническая стоматология. 2016. №1(77). С. 72-76.
7. Темуров Ф.Т., Кожамбекова Э.А., Мусаева А.А., Бисентова А.А. Комплексное изучение частоты заболеваемости медицинских работников стоматологического профиля // Вестник Киргизско-Российского Славянского университета. 2021. том:21. №1. С.137-143.
8. Нургатина Л.Н., Алиева А.Р., Бессонова Т.И., Бездетко Г.И., Шкатова Э.Ю. Оценка состояния здоровья врачей стоматологов по данным заболеваемости с временной утратой трудоспособности. Сборник научных трудов SWORLD. -2012. том:27. №2. С.74-75.
9. Быковская Т.Ю., Леонтьева Е.Ю., Иванов А.С. Современное состояние условий труда и здоровья медицинских работников стоматологического профиля. Кубанский научный медицинский вестник // 2018. Том:25. №5. С.116-122.
10. Догле И.В., Юркевич А.Я. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности. М.: Медицина, 1984. 176 с.
11. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. 10-пересмотр, МКБ-10. 1999 г. 256 с.

УДК 616-714.1-006

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ НАЗАЛЬНОЙ ЛИКВОРЕИ

**Ырысов К.Б., Каримов С.К., Авазали уулу М., Идирисов А.Б.**

*Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек,  
e-mail: keneshbek.yrysov@gmail.com*

Лечение назальной ликвореи (ринорея) эволюционировало за последние два десятилетия. Мы представляем здесь обзор наших 11-летних данных о ликворной ринорее и ее лечении в больнице третичного звена, уделяя особое внимание диагностике, хирургическому лечению и исходу заболевания. Были проанализированы медицинские карты всех пациентов с диагнозом назальная ликворея за 11-летний период. Этиология ликворной ринореи была разделена на три категории: спонтанная, ятрогенная и травматическая. Все пациенты были разделены на три категории в зависимости от типа лечения: консервативная, внутричерепная и трансназальная эндоскопическая группы. В общей сложности 43 пациента соответствовали нашим критериям включения и были включены в окончательный анализ. Одиннадцать из 43 пациентов лечились консервативно, в то время как 22 были проведены внутричерепные операции; 10 пациентам были проведены трансназальные эндоскопические операции. Первичный показатель успеха трансназального доступа составил 70% по сравнению с 86% при внутричерепной пластике. Было обнаружено, что компьютерная томография (КТ) обладает самой высокой чувствительностью и специфичностью. Кроме того, в группе трансназальной эндоскопии не было обнаружено никаких послеоперационных осложнений, в то время как у пяти пациентов из внутричерепной группы развились различные осложнения. Трансназальный эндоскопический доступ имеет сопоставимые показатели успеха с внутричерепным доступом и значительно снижает заболеваемость.

**Ключевые слова:** ринорея спинномозговой жидкости/диагностика, ринорея спинномозговой жидкости/этиология, ринорея спинномозговой жидкости/хирургия, эндоскопия, ретроспективные исследования, результаты лечения

## RESULTS OF TREATMENT OF NASAL LIQUORRHEA

**Yrysov K.B., Karimov S.K., Avazali uulu M., Idirisov A.B.**

*Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbayev. Bishkek, Kyrgyz Republic*

The treatment of nasal liquorrhea (rhinorrhea) has evolved over the past two decades. We present here an overview of our 11-year data on cerebrospinal rhinorrhea and its treatment in a tertiary care hospital, paying special attention to the diagnosis, surgical treatment and outcome of the disease. Medical records of all patients diagnosed with nasal liquorrhea over an 11-year period were analyzed. The etiology of cerebrospinal rhinorrhea was divided into three categories: spontaneous, iatrogenic and traumatic. All patients were divided into three categories depending on the type of treatment: conservative, intracranial and transnasal endoscopic groups. A total of 43 patients met our inclusion criteria and were included in the final analysis. Eleven of the 43 patients were treated conservatively, while 22 underwent intracranial surgery; 10 patients underwent transnasal endoscopic surgery. The primary success rate of transnasal access was 70% compared to 86% with intracranial plastic surgery. It was found that computed tomography (CT) has the highest sensitivity and specificity. In addition, no postoperative complications were found in the transnasal endoscopy group, while five patients from the intracranial group developed various complications. We concluded that transnasal endoscopic access has comparable success rates with intracranial access and significantly reduces morbidity.

**Keywords:** rhinorrhea of cerebrospinal fluid/diagnosis, rhinorrhea of cerebrospinal fluid/etiology, rhinorrhea of cerebrospinal fluid/surgery, endoscopy, retrospective studies, treatment results

Ринорея является сообщением между субарахноидальным пространством и слизистой оболочкой носоглотки, ринорея возникает при наличии дефектов в основании черепа, приводящих к выделению ликвора из носа. Большинство случаев являются травматическими по этиологии, в основном вызванными случайной травмой головы или ятрогенной травмой [1]. Однако назальная ликворея также может быть вторичной по отношению к высокому внутричерепному давлению, опухолям, эрозивным заболеваниям, врожденным дефектам основания черепа, а некоторые могут быть спонтанными без определенной этиологии [2]. В большинстве случаев персистирующей ликворной ринореи требуется окончательное вмешательство, при этом риск развития

менингита у нелеченых пациентов, по сообщениям, составляет около 10% ежегодно и до 40% при длительном наблюдении [3].

Для лечения ликворной ринореи использовались многочисленные методы, начиная от консервативной терапии, такой как постельный режим, и заканчивая сложными хирургическими вмешательствами. Хирургическое лечение назальной ликвореи само по себе содержит множество подходов, включая внутричерепные методы, основанные на краниотомии, а также минимально инвазивные эндоскопические вмешательства. О первом успешном внутричерепном восстановлении ликвореи сообщил Dandy в 1926 году [4]. С тех пор внутричерепное восстановление с помощью краниотомии привело к излечению 70-80% пациентов

[5]. Традиционный внутричерепной подход имеет преимущества: прямая визуализация разрыва твердой мозговой оболочки, а также возможность лечить сложные переломы костей и использование перикраниальных лоскутов при восстановлении. Однако такой инвазивный подход, который также включает ретракцию головного мозга, сопряжен с такими осложнениями, как аносмия, нарушения памяти, кровоизлияния, отек мозга и остеомиелит костного лоскута [6]. Введение экстракраниальной пластики через назоорбитальный разрез Долманом в 1948 году [7] и эндоскопический подход к удалению ликвореи в 1981 году [8] были попытками преодолеть относительную болезненность более ранних внутричерепных доступов. С момента первых экстракраниальных попыток устранения ликвореи ряд серий случаев и исследований показал снижение заболеваемости и эффективности эндоскопических методов [9]. Снижение числа осложнений, наряду с избеганием разрезов кожи в настоящее время, сделало трансназальную эндоскопическую пластику процедурой выбора для устранения ликвореи в большинстве случаев.

Мы представляем здесь обзор наших 11-летних данных о ликворной ринорее и ее лечении в больнице третичного звена, уделяя особое внимание диагностике, хирургическому лечению и исходу заболевания. В конце было проведено сравнение внутричерепных операций с эндоскопическими трансназальными операциями с целью определения наиболее подходящего текущего лечения ликворной ринорее.

#### **Материалы и методы исследования**

База данных больницы и система клинического кодирования, охватывающая 11-летний период с января 2010 года по май 2021 года, были проверены на предмет диагностики ликворной ринорее. Больничные карты, электронные записи и рентгенологические исследования этих пациентов были проанализированы с использованием стандартизированной проформы. Собранные данные включали демографические данные, сопутствующие заболевания, локализацию ликвореи, этиологию, предъявляемые жалобы, тип восстановления, использование поясничного дренажа, использование флуоресцеина, периоперационное ведение, рецидивы и продолжительность наблюдения.

Этиология ликворной ринорее была разделена на три категории – спонтанная, ятрогенная и травматическая, – которые включали ликвореи, вторичные по отношению к тупым и проникающим повреждениям. Локализация ликвореи была разделе-

на на следующие категории: клиновидная пазуха, решетчатая пазуха, включающая как передние, так и задние решетчатые клетки, решетчатую пластинку и лобную пазуху. Диагностические методы, используемые для подтверждения наличия и локализации ликворной ринорее, включали компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), КТ-цистернографию и интраоперационное использование флуоресцеина.

Все пациенты были разделены на три категории в зависимости от типа лечения: консервативная, внутричерепная и трансназальная эндоскопическая группы. Также были рассмотрены различные типы трансплантационных материалов, используемых при оперативных вмешательствах, а также другие периоперационные методы лечения (поясничные дренажи, назальные компрессы).

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В общей сложности 43 пациента соответствовали нашим критериям включения и были включены в окончательный анализ. Из 43 пациентов 17 были мужчинами и 26 – женщинами. Возраст пациентов варьировался от 3 до 74 лет, при этом средний возраст на момент восстановления составлял 40,6 года. Шестнадцать пациентов были госпитализированы из отделения неотложной помощи (скорой помощи), в то время как 27 были госпитализированы в плановом порядке. Предъявляемые жалобы включали водянистую ринорее у 16 (37%) пациентов, сочетание головной боли/ лихорадки/ изменения чувствительности/тошноты и рвоты – у 22 (51,2%) и множество других жалоб, включая носовое кровотечение, аносмию и жалобы на зрение – у 5 (11,6%) пациентов. У пятнадцати из 43 пациентов позже был диагностирован менингит после посева ликвора. Были проанализированы данные наблюдения за всеми 43 пациентами со средним сроком наблюдения 15 месяцев (диапазон: 3-60 месяцев).

Первоначальный диагноз ликворной ринорее был поставлен на основании анамнеза и результатов обследования. Анализ бета-трансферрина, обычно используемый в других странах, недоступен в Киргизии и, следовательно, не может быть использован в диагностическом исследовании. После предварительного диагноза 27 пациентов были дополнительно обследованы с помощью обычной компьютерной томографии и 16 пациентов с помощью КТ-цистернограммы, в то время как 18 пациентам была сделана МРТ. Локализация



интраоперационной ликвореи была облегчена с помощью флуоресцеина у 10 пациентов, и у 9 из них место утечки было точно определено. Пациентам вводили 0,1 мл 10% интратекального флуоресцеина через поясничный дренаж, который вводили после интубации для устранения ликвореи. Все локализации ликвореи, выявленные интраоперационно, сравнивались с дефектами, определенными при визуализации у соответствующих пациентов. Эта информация была использована для расчета чувствительности и специфичности различных методов диагностики. Было установлено, что КТ-цистернография обладает самой высокой чувствительностью и специфичностью. Из 43 пациентов дефекты ликвора были четко выявлены у 40 пациентов на основании результатов исследований и/или интраоперационных результатов. Наиболее распространенным расположением дефекта была решетчатая пластина у 16 пациентов (40%). В общей сложности 32 пациента были прооперированы, в то время как 11 пациентов лечились консервативно.

*Консервативное лечение.* Одиннадцать из 43 пациентов лечились консервативно, с благоприятным исходом у 6 пациентов. Этиология в этой группе включала шесть самопроизвольных случаев ликвореи, две травматические, связанные с травмой, и три ятрогенные повреждения. Обычное лечение включало ацетазоламид, слабительные, профилактические антибиотики и другие меры, такие как постельный режим, предотвращение чихания и т.д. Трем пациентам был установлен поясничный дренаж с хорошим исходом.

Пять пациентов не реагировали на консервативное лечение, четверем из них впоследствии была проведена успешная внутричерепная пластика, в то время как одному пациенту была проведена эндоскопическая трансназальная пластика. Этиология ликвореи была спонтанной у четырех из пяти пациентов и ятрогенной у одного. Обзор изображений этих пациентов показал, что у трех из них были дефекты решетчатой пластины, у одного был решетчатый дефект, в то время как у другого пациента был дефект лобной пазухи.

*Оперативное лечение.* За последние 11 лет в общей сложности 32 пациентам было проведено оперативное лечение. Тип ремонта, как было очевидно при просмотре карты, отражал конкретную экспертизу, доступную в то время, причем более ранние случаи были в основном внутричерепными.

В общей сложности 22 пациентам были проведены внутричерепные процедуры для устранения дефектов. Девятнадцать

из 22 пациентов были успешно пролечены после первичной операции. Ликворная ринорея сохранялась у одного пациента после первоначальной операции, а рецидив наблюдался у еще двух пациентов через 24 и 8 месяцев соответственно. Двое из трех пациентов были излечены от ликвореи после второй внутричерепной операции, в то время как у третьего пациента вторая внутричерепная операция не удалась, впоследствии он успешно перенес трансназальную эндоскопическую процедуру. Поясничный дренаж был установлен после операции у 11 пациентов в среднем на 2 дня.

Десяти из 32 пациентов была проведена трансназальная эндоскопическая процедура. Интраоперационный флуоресцеин был успешно использован для локализации дефекта в девяти случаях. Однако ликворная ринорея сохранялась у 2 из 10 пациентов сразу после операции и рецидивировала у 1 пациента через 6 месяцев. Однако все три случая были успешно пролечены с помощью трансназального эндоскопического доступа со второй попытки. В послеоперационном периоде назальные компрессы использовались у восьми пациентов в среднем в течение 1,6 дня, в то время как поясничные дренажи регулярно вводились у пяти пациентов в среднем на 2,5 дня. При последующем наблюдении у пациентов не наблюдалось никаких инфекционных осложнений.

Сравнение между двумя группами с использованием t-критерия Стьюдента или теста Манна – Уитни – Уилкоксона, в зависимости от обстоятельств, показало, что кровопотеря, пребывание в реанимации и общая стоимость были значительно меньше в группе трансназальной эндоскопии (значения P 0,03, 0,03 и 0,04 соответственно). Данные наблюдения были проанализированы у всех 43 пациентов со средней продолжительностью 15 месяцев. Обзор записей наблюдения в группе трансназальной эндоскопии не выявил каких-либо значительных осложнений. Однако у одного пациента из внутричерепной группы развилась поверхностная раневая инфекция, три пациента жаловались на постоянные головные боли, а два пациента сообщили о потере обоняния.

Это всеобъемлющий ретроспективный обзор ликвореи, вид из этого региона и его результаты отражают возможности и опыт, имеющиеся в нашем центре лечения ликворной ринореи за последнее десятилетие. В данном контексте большинство ранних случаев в этой серии лечились транскраниально, независимо от причины и локализации дефекта, поскольку это было

единственное доступное вмешательство. Однако в последнее время трансназальный эндоскопический подход стал обычным явлением из-за наличия квалифицированных хирургов. Некоторые результаты данного исследования также лучше интерпретируются в контексте феномена кривой обучения, особенно связанные с эндоскопическим подходом.

Средняя продолжительность симптомов в нашей серии случаев составляла 8 недель до постановки окончательного диагноза, в основном отоларингологом или нейрохирургом. Хотя в литературе сообщается, что ликворная ринорея является периодической или скрытой в 20-30% случаев [9], низкий индекс подозрительности среди врачей общей практики в Киргизии в сочетании с отсутствием скринингового теста (бета-трансферрин) в стране также может объяснить такой длительный интервал времени до того, как была диагностирована ликворная ринорея в нашей группе пациентов. Такая отсроченная диагностика также объясняет высокую частоту менингита в нашем исследовании ( $n = 15$ ), при этом у 3 из 15 пациентов в анамнезе был подтвержденный рецидивирующий менингит.

В нашей серии ликвореи в основном участвовали взрослые в возрасте 30-50 лет, причем в группе спонтанной ликвореи было явное большинство женщин ( $n = 20$ , 43,5%). Наиболее распространенным местом, связанным со спонтанными и травматическими случаями ликвореи в нашей серии, была решетчатая пластина ( $n = 11$  и 4 соответственно). Общие места, о которых сообщается в литературе, включают клиновидную и решетчатую форму для спонтанных утечек, лобно-решетчатую и решетчатую для травматической ликвореи и решетчатую для ятрогенной ликвореи [10]. Ятрогенные локализации ликвореи в нашем исследовании включали решетчатую ( $n = 2$ ), лобную пазуху ( $n = 3$ ) и клиновидную ( $n = 1$ ). Было обнаружено, что все ликвореи из лобной пазухи являются вторичными по отношению к восстановлению травматических переломов лобной пазухи.

За последнее десятилетие ряд методов визуализации дал различные результаты в обнаружении и локализации ликвореи. Как КТ, так и МРТ были рекомендованы в качестве неинвазивных тестов для адекватной локализации ликвореи [11]. Однако компьютерная томография плохо обнаруживает жидкость, и множественные тонкие срезы с высоким разрешением могут привести к большому количеству ложноположительных результатов [12], что приведет к необоснованным вмешательствам, если

локализация ликвореи не будет подтверждена другим способом. С другой стороны, МРТ-цистернография обеспечивает низкое пространственное и костное разрешение [6]. Вместе с тем оба этих метода в сочетании обладают более высокой чувствительностью и специфичностью [4]. Однако в условиях ограниченных ресурсов, подобных нашим, где компьютерная томография с высоким разрешением не является широко доступной, а двухмодальный анализ не является экономически эффективным, КТ-цистернография предлагает приемлемый компромисс между точным обнаружением, локализацией и планированием вмешательства [3]. Этот метод становится все более привлекательным, потому что активная назальная ликворея на КТ-цистернограмме является единственным средством фактической диагностики ликворной ринореи в Киргизии, поскольку анализы на бета-трансферрин или бета-следовые белки недоступны. В нашем исследовании компьютерная томография смогла выявить дефект у всех пациентов, которым она была выполнена, при этом ее специфичность приближалась к 94% по сравнению с интраоперационными результатами. Поэтому мы предлагаем КТ-цистернографию с неонным контрастированием в качестве основного метода диагностики в условиях, подобных нашим.

В этом исследовании также предполагается провести аудит и сравнить два типа подходов к устранению ликвореи за последнее десятилетие. Внутричерепной доступ был единственным вмешательством, доступным в нашем центре в течение ряда лет, пока не была внедрена трансназальная эндоскопическая техника. В этом контексте показатель успеха после первичной попытки для внутричерепных случаев составил 86% по сравнению с 70% для случаев с использованием трансназального эндоскопического доступа. Частота рецидивов для двух подходов была почти сопоставимой (9% для внутричерепных и 10% для трансназальных эндоскопических случаев). Однако в целом трансназальный эндоскопический доступ имел более высокий показатель успеха ( $n = 100%$ ) после рассмотрения повторных попыток. Показатели успеха для внутричерепного доступа, о которых сообщается в литературе, находятся в диапазоне 70-80% и 86-100% для трансназального эндоскопического доступа [7]. Заболеваемость при внутричерепном доступе, однако, была значительно выше по сравнению с трансназальным эндоскопическим доступом, с более высокой частотой раневой инфекции, сильной головной боли и аносмии в внутричерепной группе.

Дальнейшее сравнение выявило значительную разницу в кровопотере, продолжительности пребывания в стационаре и общей стоимости между двумя группами. Хотя предполагалось, что также будет значительная разница в средней продолжительности операции, наш анализ показал незначительную разницу, возможно, вторичную из-за более длительного времени операции в более ранних случаях трансназальной эндоскопии. Интраоперационный флуоресцеин был применен в 10 трансназальных эндоскопических случаях с успешной локализацией в 9 из них. Основываясь на этом опыте, мы считаем, что для точной локализации следует использовать интраоперационный флуоресцеин. Однако наиболее подходящее время для введения флуоресцеина зависит от хирурга и учреждения. Флуоресцеин, вводимый после интубации, устраняет болезненность предоперационной люмбальной пункции и повышает комфорт пациента. Следовательно, наша институциональная практика заключается в введении флуоресцеина с помощью поясничного дренажа, введенного после интубации. Кроме того, никаких побочных эффектов при интратекальном введении флуоресцеина (0,1 мл 10%) в нашей группе пациентов не наблюдалось.

Несколько различных типов материала для пластики было использовано с хорошими результатами при лечении ликворной ринореи. В метаанализе не обнаружено статистически значимой разницы между различными методами и материалами для пластики дефекта [10]. В нашей серии также использовались различные трансплантаты, включая жир, фасции, хрящи и кости с фибриновым клеем в различных комбинациях. Не было обнаружено существенной разницы между показателями успеха и использованием различных трансплантатов. Хотя мы попытались проанализировать данные, касающиеся использования поясничных дренажей и назальных компрессов, размер нашей выборки был слишком мал, чтобы сделать заметные выводы. Однако некоторые выступали за использование поясничных дренажей в течение 3-5 дней после операции при идиопатических, травматических и рецидивирующих случаях ликвореи, а также при большой грыже менингоцеле [11]. Кроме того, поясничные дренажи рекомендуются при устранении дефектов лобной и клиновидной пазух [9; 12].

## Заключение

Наше исследование представляет собой институциональный обзор назальной ликвореи и ее лечения за последнее десятилетие. Ликворная ринорея не является распространенным заболеванием, но имеет значительную заболеваемость, если диагноз ставится с опозданием. Традиционный внутричерепной доступ все еще может играть определенную роль в лечении сложных дефектов, но эндоскопическая техника явно превосходит их с высоким общим успехом и низким уровнем осложнений в руках квалифицированного хирурга. Следовательно, трансназальный эндоскопический доступ следует рассматривать как первый вариант устранения всех неосложненных случаев ликвореи.

## Список литературы

1. Leech P.J., Paterson A. Conservative and operative management for cerebrospinal-fluid leakage after closed head injury. *Lancet*. 2018. No 1. P. 1013-1016.
2. Hegazy H.G., Carrau R.L., Snyderman C.H., Kassam A., Zweig J. Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2020. Vol. 110. P. 1166-1172.
3. Marshall A.H., Jones N.S., Robertson I.J.A. An algorithm for the management of CSF rhinorrhea illustrated by 36 cases. *Rhinology*. 2019. Vol. 37. P. 182-185.
4. Dodson E.E., Gross C.W., Swerdloff J.L. Transnasal endoscopic repair of cerebrospinal fluid rhinorrhea and skull base defects: a review of 21 cases. *Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2019. Vol. 111. P. 600-605.
5. Lanza D.C., O'Brien D.A., Kennedy D.W. Endoscopic repair of cerebrospinal fluid fistulae and encephaloceles. *Laryngoscope*. 2018. Vol. 106. P. 1119-1125.
6. Gjuric M., Goede U., Keimer H., Wigand M.E. Endonasal endoscopic closure of cerebrospinal fluid fistulas at the anterior cranial base. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019. Vol. 105. P. 620-623.
7. Wormald P.J., McDonogh M. "Bath-plug" techniques for the endoscopic management of cerebrospinal fluid leaks. *J Laryngol Otol*. 2017. Vol. 111. P. 1042-1046.
8. Mirza S., Thaper A., McClelland L., Jones N.S. Sinonasal cerebrospinal fluid leaks: management of 97 patients over 10 years. *Laryngoscope*. 2017. Vol. 115. P.1774-1777.
9. Jones N.S., Becker D.G. Advances in management of CSF leaks, new techniques will improve the management of unilateral clear nasal discharge. *Br Med J*. 2021. Vol. 322. P. 122-123.
10. Kelley T.F., Stankiewicz J.A., Chow J.M., Origitano T.C., Shea J. Endoscopic Closure of postsurgical anterior cranial fossa cerebrospinal fluid leaks. *Neurosurgery*. 2019. Vol. 39. P. 743-746.
11. Mattox D.E., Kennedy D.W. Endoscopic management of cerebrospinal fluid leaks and cephalocele. *Laryngoscope*. 2019. Vol. 100. P. 857-862.
12. Kirtane M.V., Gautham K., Upadhyaya S.R. Endoscopic CSF rhinorrhea closure: our experience in 267 cases. *Am Acad Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020. Vol. 132. P. 208-212.

## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616-006.66

**ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ  
ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ****Сарытаева М.О., Сатыбалдиев О.А., Камарли З.П., Макимбетов Э.К.***Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

В настоящее время четко установлено, что колоректальный рак (КРР) – это системное заболевание. Ежегодно в мире диагностируется более 1 миллиона первичных случаев КРР. Это заболевание характеризуется частым и ранним метастазированием в печень, легкие, головной мозг и брюшину. Рак толстой кишки прогрессирует через четко определенную серию превращений из нормальных эпителиальных клеток толстой кишки в поражения аденомы-предшественника, которые в конечном итоге развиваются во все более инвазивные и злокачественные стадии. Метастазирование – это многоступенчатый процесс, включающий инвазию первичных опухолевых клеток через базальную мембрану и проникновение в близлежащие лимфатические или кровеносные сосуды. Затем эти опухолевые клетки транспортируются в отдаленные участки органа, где они экстравазируют и колонизируют вторичный участок органа, образуя микрометастазы, которые размножаются, расширяясь до макрометастазов. Анализ экспрессии метастазов КРР выявил несколько специфических генов, связанных с метастазированием в печень, легкие и другие органы. Они были тесно связаны с миграцией клеток, адгезией, пролиферацией, а также экспрессией таких генов, как PI3K-AKT/APOH/F5/CXCL14, APC, TP53 и KRAS, которые являются наиболее часто мутирующими генами. Эти гены очень значимы в прогнозе и лечении КРР.

**Ключевые слова:** рак толстой кишки, метастазы, гены, экспрессия, регуляция, инициация

**GENE EXPRESSION IN METASTATIC COLORECTAL CANCER****Sarytaeva M.O., Satybalдиеv O.A., Kamarli Z.P., Makimbetov E.K.***Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, e-mail: makimbetovemil@rambler.ru*

Currently, it is clearly established that colorectal cancer (CRC) is a systemic disease. Every year, more than 1 million people with primary cases of CRC are diagnosed worldwide. This disease is characterized by frequent and early metastasis to the liver, lungs, brain and peritoneum. Colon cancer progresses through a well-defined series of transformations from normal colon epithelial cells to progenitor adenoma lesions, which eventually develop into increasingly invasive and malignant stages. Metastasis is a multi-stage process involving the invasion of primary tumor cells through the basement membrane and penetration into nearby lymphatic or blood vessels. Then these tumor cells are transported to distant parts of the organ, where they extravasate and colonize the secondary part of the organ, forming micrometastases that multiply, expanding to macrometastases. The analysis of the expression of CRC metastases revealed several specific genes associated with metastasis to the liver, lungs and other organs. They were closely related to cell migration, adhesion, proliferation, and expression of genes such as PI3K-AKT/APOH/F5/CXCL14, APC, TP53, and KRAS, which are the most frequently mutated genes. These genes are important in the prognosis and treatment of CRC.

**Keywords:** colon cancer, metastases, genes, expression, regulation, initiation

С геномной точки зрения колоректальный рак – это не отдельное заболевание, а гетерогенная группа злокачественных новообразований, возникающих в толстой и прямой кишке. На долю колоректального рака приходится примерно 10% всех ежегодно диагностируемых случаев рака и смертей, связанных с раком, во всем мире. В настоящее время это четвертый по смертности рак в мире, от которого ежегодно умирает почти 900 000 чел. [1, 2]. Метастазы в печень, легкие, головной мозг или брюшину присутствуют примерно у 90% пациентов с IV стадией заболевания. Двадцать процентов пациентов с КРР имеют метастазы на момент постановки диагноза. Около 40% пациентов со II–III стадией страдают от рецидива в течение следующих 5 лет после хирургического лечения [3]. Метастазы в печень часто обнаруживаются только

на поздних стадиях заболевания, и, даже когда резекция сочетается с современными системными адъювантными схемами, она излечима только у 20% пациентов, при этом у 70% развивается рецидив. Из-за трудностей в выявлении и лечении метастатического распространения КРР исследование основано на выявлении групп пациентов с высоким риском и новых биомаркеров, основанных на различиях между метастатическими и неметастатическими клетками [4].

Цель обзора – изучить современные представления о генетических аспектах колоректального рака по данным мировой литературы.

**Материалы и методы исследования**

По данным литературы за последние 10 лет проведен поиск литературных источников с включением ключевых слов: рак

толстой кишки, метастазы, гены, экспрессия, регуляция, инициация опухоли. Поиск проведен по специальным медицинским статьям в Pubmed, Cochrane library, Medline и др.

### Результаты исследования и их обсуждение

Рак толстой кишки прогрессирует через четко определенную серию превращений из нормальных эпителиальных клеток толстой кишки в поражения аденомы-предшественника, которые в конечном итоге развиваются во все более инвазивные и злокачественные стадии. Как правило, определяющим признаком метастазирования является развитие любой вторичной массы, которая больше не связана напрямую с исходной опухолью. Метастазы представляют собой отдельные и уникальные подмножества клеток, которые эмигрировали из первичной опухоли и молекулярно, генетически и биохимически отличаются от клеток, оставшихся в месте происхождения опухоли [5].

Метастатические клетки способны успешно диссоциировать, распространяться и колонизировать вторичные участки, поэтому они приобретают свойства в дополнение к тем, которые необходимы для превращения в опухолевые: подвижность и инвазию, способность модулировать вторичный участок или локальное микроокружение, пластичность и способность колонизировать вторичные ткани. Образование опухоли в чужеродном органе тесно связано с приобретением раковыми клетками фенотипа, подобного стволовому. Недавние результаты свидетельствуют о том, что раковые стволовые клетки (Cancer Stem Cells) представляют собой фенотипически и функционально гетерогенную популяцию, которая является динамичной и способна адаптироваться в результате различных внешних и внутренних клеточных факторов [6]. Метастатические стволовые клетки используют множество фенотипов и поведений и критически зависят от их взаимодействия с микросредой, чтобы мигрировать, выживать в кровообращении и процветать в чужеродном органе.

Крупное исследование пациентов с CRC, изучающее молекулярные различия между первичными опухолями, метастазами в лимфатических узлах и отдаленными метастазами с использованием секвенирования следующего поколения (NGS) и иммуногистохимии, показало, что лимфатические и отдаленные метастазы имеют разные профили мутаций по сравнению с их первичной опухолью и между собой [7]. Транскриптомы первичного CRC и их метастати-

ческих поражений как на уровне гена, так и на уровне пути были сравнены и показали различия между ними. Также были опубликованы принципы и различия в отношении органотропизма CRC, эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза и воспаления. Однако сложное краткое описание особенностей метастатических колоректальных клеток через призму молекулярной биологии отсутствует [8].

Метастатические клетки обладают способностью, метастатической компетенцией, точно настраивать злокачественные свойства раковых клеток первичной опухоли, опираясь на уже имеющуюся опухолевую программу, усиливая свои собственные стволовые свойства и становясь преобладающими во время прогрессирования заболевания и распространения метастазов.

Согласно традиционной модели постепенного приобретения мутаций во время канцерогенеза толстой кишки, метастатическая способность/компетентность приобретается позже во время многоступенчатого процесса прогрессирования опухоли после накопления генетических изменений. Мутации K-RAS, B-RAF, APC и P53 в случае CIN и мутации в генах восстановления несоответствия в случае MSI приводят к постепенному переходу аденомы в карциному (12). Считается, что способность к метастазированию приобретается на более поздних стадиях канцерогенеза. Ограниченное число клеток приобретает способность перемещаться из первичной опухоли в кровоток или лимфатическую систему, мигрировать в отдаленное место в организме и превращаться в опухоли в новом месте [9].

Метастатический потенциал опухолей человека кодируется в основной массе первичной опухоли, а сигнатуры экспрессии генов первичных опухолей предсказывают отдаленный рецидив. Тесные генетические связи между первичными опухолями и метастазами при различных типах рака указывают на то, что, по крайней мере, в определенных случаях клетки, образующие метастатическую колонию, происходят из доминирующей клональной субпопуляции первичной опухоли. Этим популяциям удастся выполнить все этапы, необходимые как для формирования первичной опухоли, так и для последующей многоступенчатой инвазии каскада метастазирования. Завершение этого каскада зависит не только от генетических изменений, но особенно от специфически эпигенетически организованных программ, которые дополняют ранее приобретенные генетические мутации [10].

Теория эволюции опухолей «Большого взрыва» гласит, что после трансформации

некоторые раковые клетки растут как единое расширение, приводящее к образованию эффективных субклонов, составляющих внутриопухолевую гетерогенность. Геномное профилирование 349 отдельных образцов из 15 колоректальных опухолей показало отсутствие селективных этапов, равномерно высокий уровень ИТН и смешение субклонов в отдаленных регионах. Наиболее обнаруживаемый ИТН происходит от ранних частных изменений, а не от более поздних клональных экспансий. Недавно были проведены крупные исследования колоректального рака и его метастазов, показывающие, что расхождение генома первичных опухолей и парных метастазов невелико, а их инвазивный и метастатический потенциал был приобретен на ранней стадии, даже в то время, когда опухоль не могла быть диагностирована. Важным открытием является то, что подавляющее большинство (90%) первичных опухолей демонстрирует субклональный отбор, согласующийся с тем, что метастатический клон получает преимущество селективного роста. С другой стороны, субклональный отбор был обнаружен только у 33% пациентов с ранней стадией КРР [11].

Колоректальный рак демонстрирует последовательную органоспецифическую колонизацию, причем первым местом метастазирования обычно является печень, а затем легкое. Сосредоточим внимание на этих наиболее частых местах метастазирования: 70% случаев колоректального рака метастазируют в печень, а у 47,5% пациентов метастазы локализуются в легких, отдаленных лимфатических узлах (16%) и брюшине (15%) [12]. Когда дело доходит до метастазов, возникающих в толстой кишке и проксимальных отделах прямой кишки, портальная система направляет кровоток непосредственно в печень. При гематогенном распространении тромбоциты и нейтрофилы помогают тканям, защищая их от элиминации НК-клетками. Попадание клеток колоректальной карциномы в микроциркуляторное русло печени может инициировать провоспалительный каскад, который приводит к тому, что клетки Купфера, а также звездчатые клетки запускаются для секреции хемокинов, которые повышают регуляцию рецепторов сосудистой адгезии, тем самым обеспечивая адгезию в микроциркуляторном русле печени. Нейтрофилы поддерживают метастатическое распространение, образуя внеклеточную ловушку для СТС в кровотоке, помогая им прилипать к эндотелиальным клеткам и экстравазироваться. Антигены группы крови sLea и sLex могут играть важную роль в при-

креплениях. Сама первичная опухоль может активно поддерживать подготовку предметастатической ниши путем рекрутирования VEGFR-1, экспрессирующих гемопоэтические клетки-предшественники. Преопухолевое микроокружение состоит из воспалительных и иммунных клеток, включая ассоциированные с раком фибробласты (CAFs), нейтрофилы и макрофаги, а также условия окружающей среды, такие как гипоксия, растворимые факторы, сигнальные молекулы и компоненты ЕСМ. На ранних стадиях провоспалительные TAMs подтипа 1 активны и работают на уничтожение злокачественных клеток. На более поздних стадиях макрофаги переключаются на иммуносупрессивный TAMs подтипа 2, создавая микроокружение, благоприятное для роста опухоли, путем секреции компонентов, разрушающих ЕСМ (MMP1, 7, 9, 12) [11]. Метастатический каскад заканчивается инвазией клеток колоректального рака, а также адаптацией и колонизацией паренхимы печени [13].

Прежде чем стать метастатическими, клетки теряют способность к полной дифференцировке; они не ингибируются межклеточным контактом; они не зависят от привязки; они генетически нестабильны.

Метастазы в легкие обычно появляются вместе с метастазами в печень (73% при раке толстой кишки, 60% при раке прямой кишки). Клетки CRC распространяются через портальное кровообращение в печень, а оттуда в легкие. Метастатические клетки попадают в легкие непосредственно по лимфатической системе или из дистального отдела прямой кишки через системный кровоток через геморроидальные вены. Метастазы в кости и нервную систему у пациентов с КРР чаще встречаются у пациентов с метастазами в легкие, но являются спорадическими у пациентов с метастазами в печень. Это указывало на то, что легкие являются важной отправной точкой для дальнейшего распространения метастазов. Исследование начала роста метастазов в легких показало, что у некоторых пациентов с КРР с изолированным синхронным метастазированием в печень уже есть метастазы в легких, даже если считается, что места метастазирования ограничены печенью. По сравнению с другими дистальными метастазами метастазы в легких растут медленно и имеют лучшую общую выживаемость [14].

Анализ экспрессии метастазов КРР выявил 22 специфических гена, связанных с метастазированием в печень, и они были тесно связаны: 1) с миграцией клеток, адгезией, пролиферацией (клеточная адгезия / фокальная адгезия / сигнальный путь

хемокина / сигнальный путь PI3K-AKT/APOH/ F5/CXCL14); 2) с иммунным ответом (врожденная иммунная реакция/активация комплемента/реакция в острой фазе/SERPIN A1/CXCL14). CXCL14 может быть благоприятным фактором прогнозирования, который участвует в метастазировании рака толстой кишки в печень. Анализ сигнальной сети показал, что путь PI3K-AKT сильно активируется при метастазах в печени от колоректального рака по сравнению с подобранными первичными опухолями [15].

Тестирование генной сигнатуры в метастатическом процессе метастазирования CRC в легкие выявило, что APC, TP53 и KRAS являются наиболее часто мутирующими генами. Мутации в генах EGFR, GNAQ, KIT, MET и RPTN11 были связаны с ранним легочным рецидивом. Двумя наиболее сильно затронутыми путями были сигнальный путь RAS (EGFR, KIT, MET и RPTN11) и сигнальный путь RAP1 (EGFR, GNAQ, KIT и MET). KPP также метастазирует в брюшную полость, что приводит к негематогенным метастазам в яичниках. Все части желудочно-кишечной системы имеют общий лимфатический отток, идущий в левую подключичную вену. Более того, метастазы могут распространяться через перитонеальную жидкость внутри брюшной полости [16].

Образование метастазов – это многоступенчатый процесс, включающий инвазию первичных опухолевых клеток через базальную мембрану и проникновение в близлежащие лимфатические или кровеносные сосуды. Затем эти опухолевые клетки должны пережить транспортировку в отдаленные участки органа (обычно печень при CRC), где они экстравазируют и колонизируют вторичный участок органа, образуя микрометастазы, которые пролиферируют, расширяясь до макрометастазов [17].

Любые признаки метастазирования накладываются на признаки самого рака. Признаки метастатических клеток включают подвижность и инвазию, способность модулировать вторичный участок или локальное микроокружение, пластичность и способность колонизировать вторичные ткани [18].

Чтобы проявлять свои свойства и жить без связи с первичной опухолью, клетки должны обладать способностью перемещаться и проникать через базальную мембрану. Клеточное движение требует скоординированной межклеточной и межклеточной адгезии, деградации матрикса и активности цитоскелета. Во время подвижности и инвазии клетки организуют адгезивные, протеолитические и подвижные

компоненты в специализированные структуры: инвадоподии [19].

Одним из первых шагов в инвазии при KPP является почкование опухоли, которое представляет собой инфильтрирующую модель роста на фронте инвазии. Он способствует прогрессированию и распространению опухолевых клеток, проникая в сосудистые и лимфатические сосуды. Баланс между проопухолевыми (зарождающимися) и противоопухолевыми (иммунный ответ или определенные типы воспалительных клеток) факторами на инвазивном фронте колоректального рака может быть решающим в определении прогрессирования опухоли при KPP [20].

Инвазивный фронт в опухолях KPP и взаимодействия внутри него представляют собой критический интерфейс, охватывающий динамический процесс дедифференцировки клеток колоректальной карциномы. Гистопатологический анализ инвазивных клеток предполагает их внутреннюю сложность, при этом вторгающиеся клетки на переднем крае прокладывают путь для последующих клеток, к которым они остаются прикрепленными через межклеточные соединения. Ведущие клетки на фронтах инвазии проявляют определенные мезенхимальные черты во время коллективной миграции. По сравнению с эпителиальными клетками, ведущие клетки на инвазивном фронте обладают повышенной подвижностью, инвазивностью и способностью разрушать компоненты внеклеточного матрикса. Такие вторгающиеся лидеры высвобождают протеазы, которые разрушают внеклеточный матрикс, что в противном случае препятствовало бы дальнейшему прогрессу когорты в целом. Более того, такие клетки-лидеры могут также обладать подвижностью, обеспечивающей поступательное движение когорты в целом [21].

Дедифференцировка первоначально эпителиальных клеток колоректального рака на клетки с инвазивным потенциалом и способностью инициировать опухоль запускается индукцией программ эпителиально-мезенхимального перехода. Передача сигналов WNT играет ключевую роль в инициации рака толстой кишки и последующей активации, а также лежит в основе возникновения мигрирующих стволовых клеток на инвазивном фронте первичного поражения, которые локально проникают в микроокружение опухоли и в конечном итоге образуют отдаленные метастазы. Процесс дедифференцировки может быть альтернативным механизмом приобретения CSC-подобных свойств в клетках колоректального рака человека. Внешняя стимуляция TGF- $\beta$  и индукция TWIST1 превратили эпителиальный

KPP в недифференцированные стволовые клетки, что привело к значительному увеличению свойств стволовых клеток при колоректальном раке человека [22].

Эпителиально-мезенхимальный переход характеризуется переключением продукции E-кадгерина (эпителиального) на N-кадгерин. Восстановление E-кадгерина регулируется двумя группами факторов транскрипции: 1) прямые репрессоры E-кадгерина, включая SNAI1 и 2, ZEB1, ZEB2, E12/E47, Brachyury и AP4; 2) косвенные репрессоры: Twist1,2, FOXC2, TCF4, SOX2, OCT4, NANOG, PROX1, SIX1, PRRX1, HMGA1 и FRA-1, которые регулируют транскрипцию E-кадгерина на различных уровнях, включая активацию прямых репрессоров [23]. Что касается клинического значения при CRC, то репрессоры AP4, SOX2 и OCT4 были связаны с метастазированием в печень. Кроме того, у 85% пациентов с CRC наблюдается умеренная или сильная экспрессия репрессора Twist1, что связано с узловой инвазией и плохим исходом. Повышенная регуляция SNAI2 значительно коррелирует с сильной экспрессией виментина, и экспрессия как SNAI2, так и Виментина связана с метастазированием в лимфатические узлы и плохим прогнозом [24].

### Закключение

Этот обзор демонстрирует растущее понимание биологических и молекулярных особенностей метастатических колоректальных клеток и описывает молекулярные факторы и усилители метастазирования при KPP. Центральным основным свойством метастатических клеток является их клеточная пластичность, которая лежит в основе почти всех других признаков: подвижность, инвазивность, способность разрушать компоненты внеклеточного матрикса, способность колонизировать отдельные органы и способность инициировать метастазирование. Диссеминированные раковые клетки демонстрируют промежуточные фенотипы, характеризующиеся как эпителиальными, так и мезенхимальными характеристиками, в зависимости от изменяющихся условий внутри метастатического каскада. Способность модулировать локальное микроокружение основана на сильной активации опухолевых иммунных клеток и блокаде их рецепторов и лигандов. После процесса интравазации метастатические клетки возвращаются от инвазивных свойств к своему пролиферативному потенциалу и способности дифференцироваться в большее количество типов клеток для формирования макрометастаза. Основываясь

на различных молекулярных и клинико-патологических признаках, таких как статус мутации KRAS, BRAF, статус TP53 и MSI, каждая из классификационных групп имеет различные пути лечения. Таким образом, в этом обзоре кратко излагаются биологические свойства метастатических колоректальных клеток, их генетические и молекулярные детерминанты метастатической компетентности и активных молекулярных путей. Более глубокое понимание молекулярных сигнатур метастатических клеток может привести к поиску новых терапевтических мишеней и схем лечения метастатической диссеминации.

### Список литературы

1. Dekker E., Tanis P.J., Vleugels J.L.A., Kasi P.M., Wallace M.B. Colorectal cancer. *Lancet*. 2019. Vol. 394. P. 1467–1480. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32319-0.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68. P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Qiu M., Hu J., Yang D., Cosgrove D.P., Xu R. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: A SEER based study. *Oncotarget*. 2015. No. 6. P. 38658–38666. DOI: 10.18632/oncotarget.6130.
4. Lui R. Zarour, Sudarshan Anand, Kevin G. Billingsley, William H. Bisson, Andrea Cercek, Michael F. Clarke, Lisa M. Coussens, Charles E. Gast, Cristina B. Geltzeiler, Lissi Hansen, Katherine A. Kelley, Charles D. Lopez, Shushan R. Rana, Rebecca Ruhl, V. Liana Tsikitis, Gina M. Vaccaro, Melissa H. Wong, Skye C. Mayo. Colorectal cancer liver metastasis: Evolving paradigms and future directions. *Cell Molecular Gastroenterology Hepatology*. 2017. Vol. 3. P. 163–173. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.006.
5. Welch D.R., Hurst D.R. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Research*. 2019. Vol. 79. P. 3011–3027. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0458.
6. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging biological principles of metastasis. *Cell*. 2017. Vol. 168. P. 670–691. DOI: 10.1016/j.cell.2016.11.037.
7. Hirata A., Hatano Y., Niwa M., Hara A., Tomita H. Heterogeneity of colon cancer stem cells. *Advances of Experimental Medical Biology*. 2019. Vol. 1139. P. 115–126. DOI: 10.1007/978-3-030-14366-4\_7.
8. Tauriello D.V., Calon A., Lonardo E., Batlle E. Determinants of metastatic competency in colorectal cancer. *Molecular Oncology*. 2017. Vol. 11. P. 97–119. DOI: 10.1002/1878-0261.12018.
9. Puccini A., Xiu J., Goldberg R.M., Grothey A., Shields A.F., Salem M.E., Seeber A., Battaglin F., Berger M.D., El-Deiry W.S. Molecular differences between lymph nodes (LNs) and distant metastases (mets) in colorectal cancer (CRC) *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37 (Suppl 15). P. 3130. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.3130.
10. Kamal Y., Schmit S.L., Hoehn H.J., Amos C.I., Frost H.R. Transcriptomic differences between primary colorectal adenocarcinomas and distant metastases reveal metastatic colorectal cancer subtypes. *Cancer Research*. 2019. Vol. 79. P. 4227–4241. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3945.
11. Pretzsch E., Bösch F., Neumann J., Ganschow P., Bazhin A., Guba M., Werner J., Angele M. Mechanisms of metastasis in colorectal cancer and metastatic organotropism: Hematogenous versus peritoneal spread. *Journal of Oncology*. 2019. Vol. 2019. P. 7407190. DOI: 10.1155/2019/7407190.



12. Tariq K., Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: A review of mechanisms. *Cancer Biology Medicine*. 2016. Vol. 13. P. 120–135. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2015.0103.
13. Ramaswamy S., Ross K.N., Lander E.S., Golub T.R. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *National Genetics*. 2003. Vol. 33. P. 49–54. DOI: 10.1038/ng1060.
14. Naxerova K., Jain R.K. Using tumour phylogenetics to identify the roots of metastasis in humans. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015. Vol. 12. P. 258–272. DOI: 10.1038/nrclinonc.2014.238.
15. Meacham C.E., Morrison S.J. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*. 2013. Vol. 501. P. 328–337. DOI: 10.1038/nature12624.
16. Sottoriva A., Kang H., Ma Z., Graham T.A., Salomon M.P., Zhao J., Marjoram P., Siegmund K., Press M.F., Shibata D., Curtis C. A big bang model of human colorectal tumor growth. *Nat Genet*. 2015. Vol. 47. P. 209–216. DOI: 10.1038/ng.3214.
17. Hu Z., Ding J., Ma Z., Sun R., Seoane J.A., Scott Shaffer J., Suarez C.J., Berghoff A.S., Cremolini C., Falcone A., Loupakis F., Birner P., Preusser M., Heinz-Josef Lenz, Curtis C. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer. *National Genetics*. 2019. Vol. 51. P. 1113–1122. DOI: 10.1038/s41588-019-0423-x.
18. Holch J.W., Ricard I., Stintzing S., Modest D.P., Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *European Journal of Cancer*. 2017. Vol. 70. P. 87–98. DOI: 10.1016/j.ejca. 2016.10.007.
19. Auguste P., Fallavollita L., Wang N., Burnier J., Bikkalvi A., Brodt P. The host inflammatory response promotes liver metastasis by increasing tumor cell arrest and extravasation. *American Journal of Pathology*. 2007. Vol. 170. P. 1781–1792. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060886.
20. Riihimäki M., Hemminki A., Sundquist J., Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 29765. DOI: 10.1038/srep29765.
21. Prasanna T., Craft P.S., Chua Y.J., Karapetis C.S., Gibbs P., Wong R., Tie J., Roder D.M., Price T.J., Padbury R. The outcome of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) based on site of metastases (mets) and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol. 35 (suppl 15). P. S3560. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15\_suppl.3560.
22. Sadahiro S., Suzuki S., Ishikawa K., Nakamura T., Tanaka Y., Ishizu K., Yasuda S., Makuuchi H., Murayama C. Estimation of the time of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients with isolated synchronous liver metastasis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2005. Vol. 35. P. 18–22. DOI: 10.1093/jjco/hyi1010.
23. Liu J., Wang D., Zhang C., Zhang Z., Chen X., Lian J., Liu J., Wang G., Yuan W., Sun Z., et al. Identification of liver metastasis-associated genes in human colon carcinoma by mRNA profiling. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2018. Vol. 30. P. 633–646. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2018.06.08.
24. Schweiger T., Liebmann-Reindl S., Glueck O., Starlinger P., Laengle J., Birner P., Klepetko W., Pils D., Streubel B., Hoetzenecker K. Mutational profile of colorectal cancer lung metastases and paired primary tumors by targeted next generation sequencing: Implications on clinical outcome after surgery. *Journal of Thoracic Diseases*. 2018. Vol. 10. P. 6147–6157. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.72.