

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare
PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

**Ғылым мен
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение**



2, 2019
Volume 21

Министерство здравоохранения
Республики Казахстан
Учредитель: НАО
«Медицинский университет Семей»
Основан в 1999 году.

Журнал зарегистрирован в
Министерстве информации и
коммуникаций Республики
Казахстан Комитете государствен-
ного контроля в области связи,
информатизации и средств
массовой информации № 16787-Ж.

Входит в Перечень научных
изданий, рекомендуемых Комите-
том по контролю в сфере
образования и науки МОиН
Республики Казахстан для
публикации основных результатов
научной деятельности (Приказ
№1033 от 05.07.2013г.)

Включен в Ulrich's Periodicals
Directory, Global Health, CAB
Abstracts, InfoBase Index,
Directory of Research Journals
Indexing, Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ),
E-library.ru, Cyberleninka.ru,
Norwegian register for scientific
journals (NSD), Всесоюзный
институт научной и технической
информации Российской
академии наук (ВИНИТИ РАН),
Ассоциацию CONEM

Подписной индекс 74611
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова, Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения
журнала запрещена.

При цитировании материалов
ссылка на журнал обязательна.

Отпечатано в типографии

Медицинского университета Семей

Подписано в печать: 28.04.2019г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 15,8

Тираж 500 экз., зак.145

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2 (Том 21), 2019

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, клинические случаи, краткие сообщения и отчеты о конференциях по широкому кругу вопросов, связанных с клинической медициной и общественным здоровьем. Основной читательской аудиторией журнала является биомедицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Главный редактор:

Е.Т. Жунусов

доктор медицинских наук

Зам. главного редактора:

Т.А. Булегенов

доктор медицинских наук

Редакционный совет:

Абдрахманов А.С. (Астана, Казахстан)

Акильжанова А.Р. (Астана, Казахстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Казахстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Казахстан)

Батпенов Н.Д. (Астана, Казахстан)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Российская Федерация)

Даутов Т.Б. (Астана, Казахстан)

Джемил Кавальчи (г. Анкара, Турция)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Казахстан)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Носо Й. (Шимане, Япония)

Раманкулов Е.М. (Астана, Казахстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Российская Федерация)

Тапбергенов С.О. (Семей, Казахстан)

Хенгаме Хоссейни (Скрантон, Соединенные Штаты Америки)

Хоши М. (Хиросима, Япония)

Редакционная коллегия:

Адылханов Т.А. (Семей), Аймагамбетов М.Ж. (Семей),

Ахметова А.К. (Семей), Дюсупов Алм.А. (Семей),

Еспенбетова М.Ж. (Семей), Жанаспаев М.А. (Семей),

Жетписбаев Б.Б. (Семей), Жумадилова З.К. (Семей),

Казымов М.С. (Семей), Каражанова Л.К. (Семей),

Нуртазина А.У. (Семей), Танышева Г.А. (Семей),

Токанова Ш.Е. (Семей), Хайбуллин Т.Н. (Семей),

Чайжунусова Н.Ж. (Семей), Шабдарбаева Д.М. (Семей)

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher: NCJSC
«Semey Medical University»
Established in 1999

Journal is registered in Ministry of Information and Communication of the Republic of Kazakhstan by the State Control Committee in the sphere of communication, informatization and media on 11.12.2017. Certificate of registration of a periodical printed publication № 16787-Ж.

The journal is included in the list of scientific publications recommended by Committee for control of Education and Science of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publishing basic results of scientific activity (Order from 05.07.2013 №1033)

The journal is indexed in Ulrich's Periodicals Directory, Global Health, CAB Abstracts, InfoBase Index, Directory of Research Journals Indexing, Russian Science Citation Index, Scientific electronic library E-library.ru, Cyberleninka.ru, NSD (Norwegian register for scientific journals), VINITI RAN, CONEM

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

Website <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

071400, Semey, Abay st. 103,
Tel. (7222) 56-42-09 (in1054)
Fax: (7222) 56-97-55

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

In case of citation of materials a link on the journal is required.

Printed by printing office of Semey medical university

Signed in press on April 28, 2019

Format 60x90/8, 15,8 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 145

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

2019 (Volume 21) 2

«Science & Healthcare» is a peer-reviewed multidisciplinary journal, which publishes original articles, literature reviews, clinical case, short communications and conference reports covering all areas of clinical medicine and public health. The primary audience of the journal includes biomedical scientific community, practicing physicians, doctoral- and master - students in the fields of medicine and public health.

Chief editor:

E.T. Zhunussov

Doctor of medical science

Deputy Editor in Chief:

T.A. Bulegenov

Doctor of medical science

Editorial board:

Abdrakhmanov A.S. (Astana, Kazakhstan)

Akilzhanova A.R. (Astana, Kazakhstan)

Akshulakov S.K. (Astana, Kazakhstan)

Baimakhanov B.B. (Almaty, Kazakhstan)

Batpenov N.D. (Astana, Kazakhstan)

Cemil Kavalci (Ankara, Turkey)

Grijbovski A.M. (Arkhangelsk, Russian Federation)

Dautov T.B. (Astana, Kazakhstan)

Zhumadilov Zh.Sh. (Astana, Kazakhstan)

Lesovoy V.N. (Kharkiv, Ukraine)

Noso Y. (Shimane, Japan)

Ramankulov Ye.M. (Astana, Kazakhstan)

Stepanenko V.F. (Obrinsk, Russian Federation)

Tapbergenov S.O. (Semey, Kazakhstan)

Hengameh Hosseini (Scranton, United States of America)

Hoshi M. (Hiroshima, Japan)

Editorial staff:

Adylkhanov T.A. (Semey), Aimagambetov M.Zh. (Semey),

Akhmetova A.K. (Semey), Dyussupov Alm.A. (Semey),

Espenbetova M.Zh. (Semey), Zhanaspayev M.A. (Semey),

Zhetpisbaev B.B. (Semey), Zhumadilova Z.K. (Semey),

Kazymov M.S. (Semey), Karazhanova L.K. (Semey),

Nurtazina A.U. (Semey), Tanysheva G.A. (Semey),

Tokanova Sh.Ye. (Semey), Khaibullin T.N. (Semey),

Chaizhunussova N.Zh. (Semey), Shabdarbaeva D.M. (Semey)

Қазақстан Республикасы
денсаулық сақтау министрлігі
Құрылтайшы: КеАҚ
«Семей медицина университеті»
1999 негізі салынды

Журнал Қазақстан Республикасының ақпарат және коммуникация министрлігі байланыс, ақпараттандыру және бұқаралық ақпарат құралдары саласындағы мемлекеттік бақылау комитеті 11.12.2017 ж. тіркелген. Мерзімді баспасөз басылымын есепке қою туралы куәлігі № 16787-Ж

Журнал ғылыми қызметтің негізгі нәтижелерін жариялау үшін Қазақстан Республикасының БҒМ білім және ғылым саласындағы бақылау бойынша Комитетімен ұсынылған ғылыми басылымдар Тізімдемесіне кіреді (Бұйрық №1033 05.07.2013ж.)

Ulrich's Periodicals Directory, Global Health, CAB Abstracts, InfoBase Index, Directory of Research Journals Indexing, Ғылыми дәйектеу Ресейлік индекс (РИНЦ), E-library.ru. - Ғылыми электронды кітапханаға, Cyberleninka.ru, NSD (Norwegian register for scientific journals), ВИНТИ РАН, CONEM енгізілді.

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://newjournal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көшесі, 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей медицина университетінің баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.04.2019.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 15,8

Таралуы 500 дана. Зак.145

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

2 (Том 21), 2019

«Ғылым және денсаулық сақтау» журналы - рецензияланатын пәнаралық ғылыми-практикалық журнал, клиникалық медицина мен қоғамдық денсаулықпен байланысты бірегей зерттеулер нәтижелерін, әдеби шолуларды, кең шеңберлі сұрақтар бойынша конференциялар туралы қысқа мәлімдемелер мен есептерді жариялайды. Биомедициналық ғылыми қоғамдастық, тәжірибелік дәрігерлер, медицина мен қоғамдық денсаулық саласындағы докторанттар мен магистранттар журналдың негізгі оқырман аудиториясы болып табылады.

Бас редактор:

медицина ғылымдарының докторы

Е.Т. Жүнісов

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының докторы

Т.А. Булегенов

Редакциялық кеңес:

Абдрахманов А.С. (Астана, Қазақстан)

Ақылжанова А.Р. (Астана, Қазақстан)

Акшулаков С.К. (Астана, Қазақстан)

Баймаханов Б.Б. (Алматы, Қазақстан)

Батпенев Н.Д. (Астана, Қазақстан)

Гржибовский А.М. (Архангельск, Ресей Федерациясы)

Джемилль Кавальчи (Анкара, Түркия)

Даутов Т.Б. (Астана, Қазақстан)

Жумадилов Ж.Ш. (Астана, Қазақстан)

Лесовой В.Н. (Харьков, Украина)

Носо Й. (Шимане, Жапония)

Раманқұлов Е.М. (Астана, Қазақстан)

Степаненко В.Ф. (Обнинск, Ресей Федерациясы)

Тапбергенов С.О. (Семей, Қазақстан)

Хенгаме Хоссейни (Скрантон, Америка Құрама Штаттары)

Хоши М. (Хиросима, Жапония)

Редакциялық алқа:

Адылханов Т.А. (Семей), Аймагамбетов М.Ж. (Семей),

Ахметова А.К. (Семей), Дюсупов Алм.А. (Семей),

Еспенбетова М.Ж. (Семей), Жанаспаев М.А. (Семей),

Жетписбаев Б.Б. (Семей), Жумадилова З.К. (Семей),

Казымов М.С. (Семей), Каражанова Л.К. (Семей),

Нуртазина А.У. (Семей), Танышева Г.А. (Семей),

Токанова Ш.Е. (Семей), Хайбуллин Т.Н. (Семей),

Чайжунусова Н.Ж. (Семей), Шабдарбаева Д.М. (Семей)

Содержание

Обзор литературы

Syzdykbayev M.K., Temirgaliev M.B., Prokazyuk A.A., Sheinin A., Tokenov D.S., Mamayev A.M. 5-125

Modern tendency in treatment of patients with severe traumatic brain injury. Literary review

Жолмурзаева Р.С. 13-24

Организационные основы скрининга колоректального рака в мировой медицинской практике. Обзор литературы
Козыкенова Ж.У., Жетписбаев Б.А., Нурмадиева Г.Т., Уразалина Н.М., Ибрагимова Л.А. 25-37

Формирование очагов P53 связанного белка 1 в опухолях щитовидной железы: активация генетической нестабильности в течении канцерогенеза щитовидной железы. Обзор литературы

Мысаева Г.М., Горемыкина М.В., Манабаева Г.К. 38-43

Ревматоидный артрит и фертильность: обзор литературы

Оригинальные исследования

Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З., Абдрахманов А.С., Гржибовский А.М. 44-54

Распространенность фибрилляции предсердий и ассоциированные факторы у больных артериальной гипертензией в условиях первичной медико-санитарной помощи

Махатова А.Р., Тулеутаева Р.Е. 55-66

Опасные и нежелательные межлекарственные взаимодействия статинов у больных сердечно-сосудистой патологии

Mamyrov Ye.D., Mamyrov D.U., Syzdykbayev M.K., Yoshihiro Noso 67-75

Optimized method of unilateral spinal anesthesia, preliminary results

Танатаров С.З. 76-82

Экспериментальный анализ безопасности длительного применения изофлюрана в закрытом контуре

Баймусанов А.Н., Масадыков А.С., Сиязбекова З.С., Шалгумбаева Г.М. 83-90

Эпидемиология рака пищевода в Республике Казахстан в 2008-2017 годах

Магзумов Ж.М., Масадыков А.С., Сиязбекова З.С., Шалгумбаева Г.М. 91-97

Эпидемиология рака гортани в Казахстане в 2008–2017 годах

Авдеев А.В., Табаров А.Б., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Каптагаева А.К., Жанабекова Л.Ж., Гизатуллина А.М., Жумагали Е.Е., Макалкина Л.Г., Сейдалин Н.К. 98-107

Госпитальная оценка медицинских технологий в Казахстане: 4-х летний опыт одной организации

Чегедекова Ш.М., Хисметова З.А., Кен Иноуе 108-115

Экономическая эффективность от внедрения вспомогательных репродуктивных технологий в социальном контексте

Клинический случай

Meliha Findik, Cemil Kavalci, Elif Kilicli, Afsin Emre Kayipmaz, Murat Muratoglu 116-117

A rare case report: posterior dislocation of shoulder

Кунафина Д.Р., Каймак Т.В. 118-125

Ассоциированный с аутоиммунным заболеванием изолированный церебральный васкулит, особенности клинического течения в практике врача – невролога

Table Of Contents

Reviews

Сыздыкбаев М.К., Темиргалиев М.В., Проказюк А.А., Шейнин А., Токенов Д.С., Мамаев А.М.

Современные тенденции в лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Обзор литературы

Zholmurzaeva R.S.

Organizational basics of screening for colorectal cancer in world medical practice. Literature review.

Kozykenova Zh.U., Zhetpisbaev B.A., Nurmadieva G.T., Urazalina N.M., Ibraqimova L.A.

Formation of foci of P53 bound protein 1 in thyroid tumors: activation of genetic instability during thyroid carcinogenesis. Literature review.

Myssayeva G.M., Goremykina M.V., Manabayeva G.K.

Rheumatoid arthritis and fertility: literature review

Original articles

Tlegenova Zh.Sh., Zholdin B.K., Kudaiberdieva G.Z., Abdrakhmanov A.S., Grjibovski A.M.

Prevalence of atrial fibrillation and its correlates in hypertensive patients without coronary heart disease in primary care setting

Makhatova A.R., Tuleutaeva R.E.

Dangerous and undesirable drug interactions of statins in patients with cardiovascular disease

Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Сыздыкбаев М.К., Йошихиро Носо

Усовершенствованный метод односторонней спинальной анестезии, предварительные результаты

Tanatarov S.Z.

Experimental analysis of safety of isoflurane long-term use in a closed loop

Baimussanov A.N., Massadykov A.S., Siyazbekova Z.S., Shalgumbayeva G.M.

Epidemiology of esophageal cancer in the Republic of Kazakhstan in 2008-2017

Magzumov Zh.M., Massadykov A.S., Siyazbekova Z.S., Shalgumbayeva G.M.

Epidemiology of larynx's cancer in Kazakhstan in 2008–2017

Avdeyev A.V., Tabarov A.B., Benberin V.V., Shanazarov N.A., Kaptagayeva A.K., Zhanabekova L.Zh., Gizatullina A.M., Zhumagali Ye.Ye., Makalkina L.G., Seidalin N.K.

Hospital-based health technology assessment in Kazakhstan: 4 years' experience of one unit

Chegedekova Sh.M., Khismetova Z.A., Ken Inoue

Economic efficiency of implantation of assisted reproductive technologies in a social context

Clinical case

Meliha Findik, Cemil Kavalci, Elif Kilicli, Afsin Emre Kayipmaz, Murat Muratoglu

Редкий случай: Задний вывих плеча

Kunafina D.R., Kaimak T.V.

Associated with autoimmune disease, isolated cerebral vasculitis, clinical features in the practice of a neurologist

Received: 10 December 2018 / Accepted: 12 January 2019 / Published online: 30 April 2019

UDC: 616.714.1+616.831-001

MODERN TENDENCY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY. LITERARY REVIEW

Marat K. Syzdykbayev ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>**Marat B. Temirgaliev** ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8151-8538>**Alexander A. Prokazyuk** ¹, **Anton Sheinin** ²,**Daulet S. Tokenov** ¹, **Adlet M. Mamayev** ¹¹ University hospital of Semey Medical University,
Semey, The Republic of Kazakhstan;² Tel-Aviv University, Sagol School of Neuroscience, Tel-Aviv, Israel.

Summary

Relevance: Carrying out of intensive therapy at severe traumatic brain injury is a complex of measures aimed on saving of the brain tissues and maintaining its functions. To achieve this goal, it is necessary to do timely diagnostics and monitoring of critical parameters - intracranial pressure and cerebral perfusion pressure; pathogenetically based therapy and nutritional support for critically ill patients.

Aim: The goal of this review was to find evidences of admissibility of use for such methods as control of cerebral perfusion pressure and intracranial pressure, anti-edematous therapy, brain hypothermia and nutritive support at severe traumatic brain injury.

Materials and methods: we have reviewed all available works that met inclusion criteria for mentioned aims, that were published on PubMed, Cochrane Library and Scopus within the period from 1970 till 2018.

Results and Summary: Current topics is narrow-specified, so there is lack of information and available researches in reviewed fields of neurotrauma. Additional qualitative research works on this topics should be done.

Key words: *neurotrauma, resuscitation, intracranial pressure, nutritional support, mannitol, hypertonic saline solution.*

Резюме

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Марат К. Сыздыкбаев ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>**Марат В. Темиргалиев** ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8151-8538>**Александр А. Проказюк** ¹, **Антон Шейнин** ²,**Даулет С. Токенов** ¹, **Адлет М. Мамаев** ¹¹ Университетский госпиталь НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан;² Университет Тель-Авива, Школа нейробиологии им. Сагола, г. Тель-Авив, Израиль.

Актуальность: Проведение интенсивной терапии при тяжелой черепно-мозговой травме – это комплекс мероприятий, направленных на спасение головного мозга и поддержание его функций. Для достижения поставленной задачи необходимо проведение своевременной диагностики и мониторинга критически важных параметров – внутричерепного давления и церебрального перфузионного давления; патогенетически обоснованная терапия и нутритивная поддержка критически больного.

Цель: Целью данного обзора являлся поиск доказательств допустимости применения таких методов, как контроль церебрального перфузионного и внутричерепного давления, противоотечной терапии, гипотермии головного мозга и питательной поддержки при тяжелой черепно-мозговой травме.

Материалы и методы: нами были изучены все доступные работы, которые подошли под критерии включения для выше упомянутых целей, опубликованные в PubMed, Cochrane Library и Scopus за период 1970-2018 гг.

Результаты и выводы: Данная тема узко-специфична, и имеется дефицит качественных исследований в указанных областях нейрореанимации. Необходимо провести дополнительные качественные исследования по данным темам.

Ключевые слова: *нейротравма, реанимация, внутричерепное давление, нутритивная поддержка, маннитол, гипертонический солевой раствор.*

Түйіндеме

АУЫР БАС-МИ ЖАРАҚАТЫ БАР НАУҚАСТАРДЫ ЕМДЕУДЕГІ ЗАМАНАУИ БАҒЫТТАР. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Марат К. Сыздықбаев ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>

Марат В. Темиргалиев ¹, <https://orcid.org/0000-0001-8151-8538>

Александр А. Проказюк ¹, **Антон Шейнин** ²,

Дайлет С. Токенов ¹, **Адлет М. Мамаев** ¹

¹ «Семей медицина университеті» КеАҚ Университеттік госпиталь,
Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Тель-Авив Университеті, Сагол ат. Нейробиологияның мектебы, Тель-Авив қ., Израиль.

Өзектілігі: Ауыр бас ми жарақаты кезіндегі интензивті терапия жүргізу – бас миын қорғау мен оның қызметтерін сақтап қалуға бағытталған шаралар жиынтығы. Бұл жағдайларда алдыға қойған мақсатқа жету үшін бассүйек ішілік қысым мен церебралды перфузионды қысымның аса маңызды көрсеткіштерін уақытылы анықтап, мониторинг жасау қажет; сондай-ақ науқастарға патогенез тұрғысынан негізделген терапия және нутритивті қолдау қажет.

Мақсаты: Шолудың негізгі мақсаты ауыр бассүйек-ми жарақаты кезінде церебральді және бассүйек ішілік қысымды, ісінуге қарсы терапия, ми гипотермиясы және қоректік демеуді бақылау болып табылады.

Материалдар мен әдістері: біз 1970-2018 жылдар аралығындағы PubMed, Cochrane Library және Scopus басылымдарында жарық көрген, жоғарыда аталған мақсаттардың қосу критерийлеріне сәйкес келетін барлық жұмыстарды зерттедік.

Қорытындылар мен нәтижелер: Берілген тақырып ауқымы кіші маманданған, нейрореанимацияның көрсетілген бөлімдерінде сапалы зерттеулер жеткіліксіз болып табылады. Аталған тақырыптар бойынша қосымша сапалы зерттеулер жүргізілуі тиіс.

Негізгі сөздер: *Нейрожарақат, реанимация, бассүйекішілік қысым, нутритивті қолдау, маннитол, гипертоникалық тұзды ерітінді.*

Библиографическая ссылка:

Сыздықбаев М.К., Темиргалиев М.В., Проказюк А.А., Шейнин А., Токенов Д.С., Мамаев А.М. Современные тенденции в лечении больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 5-12.

Syzdykbayev M.K., Temirgaliev M.B., Prokazyuk A.A., Sheinin A., Tokenov D.S., Mamayev A.M. Modern tendency in treatment of patients with severe traumatic brain injury. Literary review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 5-12.

Сыздықбаев М.К., Темиргалиев М.В., Проказюк А.А., Шейнин А., Токенов Д.С., Мамаев А.М. Ауыр бас-ми жарақаты бар науқастарды емдеудегі заманауи бағыттар. Обзор литературы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 5-12.

Relevance

Cranio-cerebral trauma (CCT) or Traumatic brain injury (TBI) – are terms that embrace the different types and severity grades of damage to both the skull itself and intracranial structures: meninges, brain substance, cerebral vessels, cranial nerves. The modern classification of TBI is not ideal, since in some cases the same pathomorphological and pathophysiological changes can lead to different clinical manifestations. But despite this the following conditions are universally accepted as a serious craniocerebral trauma: brain contusion of severe degree, diffuse axonal injury and all kinds of acute compression of the brain (both traumatic and organic nature) [2].

At present there is no precise statistics on the incidence of CCT, but the approximate range figures from 800 people per 100,000 population each year for the underdeveloped countries, and up to 1,300 people in high-developed countries. Among which from 3 to 10% are heavy forms

[28]. The problem of severe TBI doesn't lose its relevance due to the high incidences of mortality and disability in the post-traumatic period, which are affecting the workability and the professional suitability, social activities and the quality of life in general. This pathology directly affects the society, because the main contingent of sufferers are the people of working age.

Despite the high incidence among all injuries, severe TBI remains a nosology which has no common international protocol for patients' management. Nevertheless, from the position of evidence-based medicine, next gaining popularity diagnostic and treatment methods should be noted: control of the intracranial pressure and cerebral perfusion pressure, anti-edematous or dehydrating therapy, preventive hypothermia and nutritive support of patients.

Aim: The goal of this review was to find strong evidences of admissibility of use for such methods as control of cerebral perfusion pressure and intracranial

pressure, anti-edematous therapy, brain hypothermia and nutritive support at severe traumatic brain injury. If such are present to define indications and contraindications for this methods, to find optimal parameters that will bring profit nor harmful influence for patient.

Material and methods: This work was subdivided in subtopics: "Control of the intracranial pressure", "Control of cerebral perfusion pressure", "Anti-edematous therapy", "Prophylactic mild induced hypothermia" and "Nutritive support". For every subtopic there we made search keywords: severe traumatic brain injury, neurotrauma, intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, monitoring, neuromonitoring, anti-edematous therapy, mannitol, hypertonic saline solution, brain hypothermia, nutrition, enteral feeding. By combinations of this keywords and with use of logic operators OR, AND, NOT we made search of research works on PubMed, Cochrane Library and Scopus that contained in title or abstract mentioned keywords. Another inclusion criteria were: all articles that were published during the period from 1970 till 2018 (wide range because of lack of studies); researches are made on adult human with severe traumatic brain injury with Glasgow score 3-8 points, N > 25, randomized controlled trials/meta analyses/retrospective reviews/observation reviews/systematic reviews/cohort trials. Also we were searching for such end-points as outcome, mortality, complications, in-hospital time, stay time at intensive care unit. Publication language English.

We have found 127 articles that met our inclusion criteria. Next stage was to read the abstracts and analyze involvement of article to reviewed topics. Finally we got 73 articles for final analysis.

Control of the intracranial pressure.

Weed L. and McKibben P.S. have proven [72] that the internal volume of the skull is always constant, and it's fluid media and the brain substance under normal conditions are in a state of volumetric equilibrium. When the volume of one of the components changes, an involuntary compensatory decrease in the volume of the other components occurs. The damage of these compensatory mechanisms leads to a single final result - an increase in intracranial pressure (ICP), that compress cerebral venous sinuses and blood flow is disturbed. In this turn ischemia and edema of the brain takes place. Critical brain tissue compression leads to a violation of consciousness, hemodynamics, external respiration, and most important - irreversible lesion of the brain cells. A generally accepted criterion for increased intracranial pressure is ICP more than 20 mmHg [14, 15].

The disturbed consciousness does not allow to adequately assess the whole scale of the catastrophe, and hinders to choose correctly the appropriate therapeutic plan. Such non-diagnosed crises of intracranial pressure lead to worse outcomes [7, 32, 33, 67]. In most modern clinics for diagnostic purposes special methods are used - computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). However, the use of these non-invasive methods is associated with some problems. The first - inability to make an examination "in situ". The second - absence of dynamic monitoring of volumes of intracranial mediums. An invasive measurement of intracranial pressure

with constant monitoring is supposed to be as an alternative to these visual methods [49].

The use of intracranial sensors for ICP measurement is not an ubiquitous method of diagnostics because of its narrow focus, high cost and insufficient spread outside of specialized clinics [17, 30]. Another point is the neurosurgeon's decision on rationality of the sensor installing in a specific patient, since, the risk of surgery may often exceed the potential benefit of the method, or the patient has a cerebral injury that incompatible with life.

Nevertheless, the control of intracranial pressure in the first hours after trauma makes it possible to choose therapy effectively, and to correct it in a time, thereby it reduces mortality in the first day of hospitalization [32, 33, 67, 74]. In the later period of severe TBI treatment, the use of invasive monitoring does not bring practical benefit, but slightly improves the 30-days survival rate. Long-term monitoring in most cases leads to an increase in the number of patients requiring tracheostomy, so the number of days for ventilator therapy and stay in the ICU gets more than two times [7, 18]. Due to the longer period of artificial ventilation in the group of invasive ICP monitoring the development risk of ventilator-associated pneumonia is significantly higher [6, 46].

The main limitations for the routine use of ICP measurement are the recommended clinical criteria [14, 16]: depression of consciousness (coma, pre-coma), cerebral hernia on CT or volume lesion, systolic blood pressure <90 mmHg, that does not contribute to the formation of adequate cerebral perfusion pressure. In addition, it is necessary to have qualified personnel who can correctly assess the result of CT and / or MRI and correctly install the sensor in the required location. It should be remembered that the indiscriminate application of this diagnostic method doubles the incidence of complications. Most often occur infectious complications and thromboembolic processes [6].

Summarizing, the invasive measurement of intracranial pressure remains to be not fully investigated diagnostic method, which at improper application conceals a potential threat of intracranial complications.

Control of cerebral perfusion pressure

Cerebral perfusion pressure (CPP) - is defined as the pressure gradient between the inflow and outflow of blood in the cranial cavity. As an inflow it is accepted to take the mean arterial pressure (MAP), and as an outflow - pressure in the jugular vein. At craniocerebral trauma, intracranial pressure increases, which becomes higher than the pressure in the jugular vein (JVP). In this case, the CPP will be proportional to the gradient between MAP and mean ICP. So the change in the CPP is directly related with the inflow and outflow of blood [15, 70].

Taking into account the "Starling resistance", the formula for CPP calculation will be as following:

- If $CPP > JVP$
 $CPP \text{ (mmHg)} = MAP - ICP$
- If the $CPP < JVP$
 $CPP \text{ (mmHg)} = MAP - JVP$

It is necessary to distinguish the terms of CPP and perfusion. Perfusion is the rate of passage of one medium (blood) through another (brain tissue) per unit of time

(minutes). The physiological values of cerebral perfusion are varying depending on the zone of blood supply. A generally accepted average blood flow is 50 ml per 100 g of brain tissue per minute [1]. At critical decrease in CPP, a decrease in brain perfusion takes place, processes of oxidation-reduction are violating, hypoxia and irreversible lesion of neurons are developing.

Despite the importance of this parameter, the CPP remains to be an open question in the field of neuroreanimation. At the moment, there are no fundamental researches devoted to the studying and analysis of issues related to the target levels of perfusion pressure at traumatic brain injuries. However, there are several small studies in which authors take as the target CPP level the value of more than 70 mmHg [33, 37, 26].

The following of a specific protocol for the treatment of severe TBI with CPP control and selection of adequate therapy, based on received data, leads to a significant reduction in the two-week mortality rate [33].

Anti-edematous therapy

In the acute period of TBI, damage of the tissues and vessels leads to the movement of water and Na⁺ ions into the intercellular space, from where they move into the cells causing intracellular edema, violation of cerebral blood circulation and cerebrospinal fluid circulation. Reduction of cerebral blood flow below 15 ml per 100 g of brain tissue leads to the development of irreversible lesion of neurons with the formation of zone of an infarct nucleus.

Dehydration therapy is etiopathogenetic basis of therapy at cerebral edema. In the experiment [72], the effects of hypertonic and hypotonic saline solutions on brain tissue were demonstrated. It has been proven that the use of osmotically active drugs can cause dehydration of the brain substance by creating an osmotic gradient across the blood-brain barrier, which leads to a shift of the fluid from the intercellular space to the microcirculation, thereby reducing its edema [12, 55, 73].

This effect occurs within minutes and is observed up to several hours [14, 53, 54].

In the practice of intensivists currently are available two drugs for hyperosmolar therapy - mannitol and hypertonic saline solution (HS).

In European countries, for the purpose of dehydration therapy 3-4% of HS is mainly being used and injected as bolus [50, 61]. The use of 7.5%, 10% and 23.4% solutions is also acceptable [44], but it should be remembered that high-concentration of saline solutions in high doses can lead to a state of hypernatremia. However, such drugs can have the desired effect at mannitol-resistant ICP [25, 31, 45], with an additional improvement in cerebral blood flow and oxygenation. There are evidences that the saline solution, in comparison with mannitol, has a longer lasting effect, without the development of the "ricochet" effect [35, 36, 58, 71]. The negative effect of saline is the development of acute cardiac and / or renal failure in the state of hypernatremia.

The use of mannitol in a dosage from 0.25 g / kg to 1.0 g / kg of weight is also able to increase cerebral perfusion pressure and improve cerebral blood flow, but its effect is less expressed [63, 64]. Unlike HS, mannitol has an opposite effect on the volume of circulating blood, and its

diuretic effect is not desirable in shock and hypotensive states. Similarly, the precipitation of mannitol in the renal tubules exacerbates the clinical course in patients with renal failure [50, 25, 40].

Treatment with hyperosmolar therapy reduces mortality in the first weeks after severe TBI and the time of stay in the ICU also decreases. [33]

Prophylactic mild induced hypothermia

Besides of stabilizing the critical state at severe TBI, therapy and prevention of so-called secondary brain damage are noted as the main aim. This occurs due to increased intracranial pressure, cerebral hypoxia and ischemia, metabolic and acid-base balance disorders. These consequences may develop as in the first hours, so in several hours or days after trauma [59]. From the non-pharmacological methods of therapy of these conditions, the so-called "Mild induced hypothermia" is the most widely used. Its idea is to provide therapeutic cooling of the body to a temperature of 32-35 °C. The study on animals of the neuroprotective properties of such cooling has shown its positive effects [47], however the transfer of this model to clinical practice has faced with a number of difficulties.

In the pathogenesis of brain lesion with the development of its edema, a key role is played by brain vessels damage and violation of venous outflow, resulting in ischemia and hypoxia of the brain tissue. The release of glutamate and other stimulating neurotransmitters takes place at ischemic conditions. Such increase in the glutamate level leads to the opening of calcium channels and Ca²⁺ ions flow into the cell where they activate some lipases and proteases, cause increase of the nitric oxide level and free oxidative radicals [56]. All these substances lead to the effect of so called "excitotoxicity" (derivate from "excitatory mediators"), – the damage of mitochondria and destruction of the neuron's DNA with the development of apoptosis and necrosis [9, 52].

The proven effects of moderate hypothermia are:

1. Decrease in oxygen consumption by the brain tissue for metabolic processes (CMRO₂ level) is about 6.5% for each lowered °C. Due to this effect there is sufficient extraction of oxygen from the blood at condition of reduced blood flow [11].
2. As a result of slow metabolism, glucose and energy consumptions are reduced [57, 66].
3. The low temperature affects the current of calcium ions into cells, thereby excitotoxicity is being reducing [24, 29].
4. Protection of the hemato-encephalic barrier from damaging by preserving of vascular endothelium and its functions, at states of vasogenic and cytotoxic brain edema. Hypothermia disrupts the formation of micro-thrombi by interrupting of hemostasis cascade at the level of the cell membranes [48, 59]. Hypothermia decreases blood inflow and swelling of the brain substance, respectively [65].
5. Inhibition of inflammatory processes by reduction of the free oxidation radicals amount [27, 69].
6. Decrease in epileptic activity of the brain [10, 43].

Moderate hypothermia applicable in the early period after trauma (before increase of intracranial pressure), is often named as "preventive". At present, this technique is done at critical states with cardiac arrest, with the goal of

neuroprotection in conditions of metabolic changes [8, 39]. In addition to the above described neuroprotective effects, hypothermia is able to reduce intracranial pressure, and is sometimes an alternative in the treatment of refractory ICP [65]. Such hypothermia is commonly called "therapeutic".

However, the overall body hypothermia has the risk of coagulopathy and immunosuppression development, and at deep hypothermia, it is possible to develop cardiac dysrhythmias that lead to death of patient [13]. In connection with this, in the hope of avoiding systemic side effects, some researchers suggest of local hypothermia use – cooling the patient's head with specialized cooling helmets, the so-called "selective brain cooling". At this method in the long term observations the patient's neurological status and quality of life is significantly better than at system cooling. [48]

There are published studies of hypothermia use in adults which mostly have controversy results. As the main endpoints in such publications, mortality and mark based on the Glasgow outcome scale (GOS) are chosen. In limited studies on small samples, there is a significantly lower (in twice) mortality and a better GOS score in six months, in comparison with the management of patients with normothermia [5, 41, 51, 74]. Systemic hypothermia, in contrast to selective brain cooling, is directly related to the risk of nosocomial pneumonia [60].

Other studies conversely report a lack of statistically significant differences [20, 22, 23], including two qualitative pediatric studies [4, 38]. It is worth noting that in one of these studies [23] patients with surgically removed hematomas had better outcomes in the hypothermic group.

Speaking about the speed of hypothermia, in the case of its use, preference should be given to rapid cooling (within 1.5 hours after removing of the intracranial hematoma). In such situation there are less complications [21]. Maintenance of cooling during 5 days is considered to be long-term, which results more favorably on the final outcomes. [42]

In summary, there are multiple potential effects, proven on experimental models. However, the lack of common indications, criteria and standards for the preventive and therapeutic hypothermia directly affects the results of published studies. There is no unambiguous answer about the expediency of this method using. So the issue of cooling for the purpose of neuroprotection leaves a great field for new, qualitatively thought-out studies.

Nutritive support

In extreme situations, the body loses a large amount of energy, this is also true for an acute period of traumatic brain injury. Being in a coma, the patient often does not receive adequate nutrition and the number of necessary calories, thereby showing a negative impact on the gastrointestinal tract, immunity and overall resistance of the body. Rapid utilization of glucose and stored glycogen under the influence of stress hormones leads to energy exhaustion [75], and the lack of proteins and fats adversely affects the growth and recovery of cells and tissues.

Early enteral feeding is recommended, if there are no combined injuries of the abdominal and gastrointestinal tract. It is necessary to introduce full-calorie feeding on the first day after the trauma [19, 68]. So the food introduced in

the first week after the injury reduces the two-week mortality [62]. In addition to this early nutrition improves the endocrinologic background of the patient with TBI [34].

Enteral feeding with a probe in the duodenum has a protective effect due to a decrease in residual contents in the stomach, which in turn is manifested by a lower incidence of aspiration and a ventilator-associated pneumonia [3, 45].

Conclusion

Thus, timely monitoring of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure in combination with hyperosmolar therapy significantly increases the chances of rapid recovery of patients with severe TBI. On the other hand, keep in mind that the late installation and improper care of an ICP sensor leads to infectious complications in patient. You should also pay attention to the patient's vollemic status, and choose a drug for dehydration of the brain with respect to blood circulation volume. In the case of refractory elevated ICP, it is appropriate to use highly concentrated hypertensive saline solutions, and selective hypothermia of the brain. In order to prevent the development of secondary increase in ICP and neuroprotective effect, it is permissible to use preventive selective hypothermia, which is preceded by the removal of intracranial hematomas. However, the effectiveness of this method is not reliably confirmed, nor is it refuted. And in the absence of effect, the only correct solution is decompressive craniotomy.

Neglecting of enteral and parenteral nutrition may be manifested by an energy deficit in an already weakened and vulnerable patient, which subsequently leads to the development of infections and worsening of the general condition of the underlying disease.

The authors of this manuscript assure that the work as a whole and some of its parts are sent to the publication at first. The manuscript was also not subjected to multiple dispatch to other print publications, thereby being unique.

Conflicts of interest:

The authors state that there are no conflicts of interest, no financial interests, no sponsorship and no biased presentation of the results.

References:

1. Oshorov A.V., Goryachev A.S., Popugaev K.A. et al. Monitoring tserebral'nogo perfuzionnogo davleniya v intensivnoi terapii (obzor literatury) [Monitoring of cerebral perfusion pressure in intensive care]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* [Herald of anesthesiology and reanimatology]. 2013. T. 10, №2. pp. 52-59 [in Russian]
2. Smychyok V.B., Ponomareva E.N. Sovremennaya klassifikatsiya cherepno-mozgovoi travmy [Modern classification of traumatic brain injury]. *Meditsinskie novosti* [Medical news]. 2012. №1, pp. 17-23. [in Russian]
3. Acosta-Escribano J., Fernandez-Vivas M., Grau Carmona T., et al. Gastric versus transpyloric feeding in severe traumatic brain injury: a prospective, randomized trial. *Intensive Care Med.* 2010. PMID: 20495781 DOI: 10.1007/s00134-010-1908-3
4. Adelson P.D., Wisniewski S.R., Beca J., et al. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3,

- randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* Jun 2013;12(6):546-553. PMID: 23664370.
5. Aibiki M., Maekawa S., Yokono S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. *Crit Care Med.* Dec. 2000;28(12):3902-3906. PMID: 11153633.
 6. Aiolfi A., Benjamin E., Khor D., Inaba K., Lam L., Demetriades D. Brain Trauma Foundation Guidelines for Intracranial Pressure Monitoring: Compliance and Effect on Outcome. *World J Surg.* 2017 Jun;41(6):1543-1549. doi: 10.1007/s00268-017-3898-6. *Erratum in: World J Surg.* 2017 Jun;41(6):1542. PubMed PMID: 28188356. DOI:10.1007/s00268-017-3913-y
 7. Alali A.S., Fowler R.A., Mainprize T.G., et al. Intracranial pressure monitoring in severe traumatic brain injury: results from the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program. *J Neurotrauma.* Oct 15 2013; 30(20): 1737-1746. PMID: 23731257. DOI:10.1089/neu.2012.2802
 8. Arrich J., Holzer M., Havel C., Mullner M., Herkner H. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9):1-40. PMID: 22972067.
 9. Ashkenazi A., Dixit V.M. Death receptors: signaling and modulation. *Science.* 1998;281:1305-8
 10. Atkins C.M., Truettner J.S., Lotocki G., et al. Post-traumatic seizure susceptibility is attenuated by hypothermia therapy. *Eur J Neurosci.* 2010;32:1912-20.
 11. Bacher A., Illievich U.M., Fitzgerald R., et al. Changes in oxygenation variables during progressive hypothermia in anesthetized patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1997;9:205-10.
 12. Berger S., Schürer L., Härtl R., et al.: Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery.* 37:98-108, 1995. PMID: 8587698. DOI: 10.1227/00006123-199507000-00015
 13. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S1-106. PMID: 17511554.
 14. Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. II. Hyperosmolar therapy. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S14- 20. PMID: 17511539. DOI: 10.1089/neu.2007.9994
 15. Bratton S.L., Chestnut R.M., Ghajar J., et al.: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VIII. Intracranial pressure thresholds. *J Neurotrauma.* 2007;24 Suppl 1:S55-8. *Erratum in: J Neurotrauma.* 2008 Mar;25(3):276-8. PubMed PMID: 17511546. DOI:10.7887/jcns.22.831
 16. Carney N., Totten A.M., O'Reilly C., et al.: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery.* 2017 Jan 1;80(1):6-15. PubMed PMID: 27654000. DOI: 10.1227/NEU.0000000000001432.
 17. Chesnut R.M., Petroni G., Rondina C. Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* May 2013;368(18):1751-1752. PMID: 23635057. DOI: 10.1056/NEJMc1301076
 18. Chesnut R.M., Temkin N., Carney N., et al. A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* Dec 2012;367(26):2471-2481. PMID: 23234472. DOI:10.1056/NEJMc130056
 19. Chourdakis M., Kraus M.M., Tzellos T., et al. Effect of early compared with delayed enteral nutrition on endocrine function in patients with traumatic brain injury: an open-labeled randomized trial. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):108-116. PMID: 21965459 DOI: 10.1177/01486071110397878
 20. Clifton G.L., Allen S., Barrodale P., et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma.* Fall 1993;10(3):263-271; discussion 273. PMID: 8258839.
 21. Clifton G.L., Coffey C.S., Fourwinds S., et al. Early induction of hypothermia for evacuated intracranial hematomas: a post hoc analysis of two clinical trials. *J Neurosurg.* Oct 2012;117(4):714-720. PMID: 22839656.
 22. Clifton G.L., Miller E.R., Choi S.C., et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med.* Feb 22 2001;344(8):556-563. PMID: 11207351.
 23. Clifton G.L., Valadka A., Zygun D., et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial. *Lancet Neurol.* Feb 2011;10(2):131-139. PMID: 21169065
 24. Colbourne F., Grooms S.Y., Zukin R.S., et al. Hypothermia rescues hippocampal CA1 neurons and attenuates down-regulation of the AMPA receptor GluR2 subunit after forebrain ischemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:2906-10.
 25. Cottenceau V., Masson F., Mahamid E., et al: Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 28:2003-2012, 2011. PMID: 21787184. DOI: 10.1089/neu.2011.1929
 26. Cruz J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med.* Feb 1998;26(2):344-351. PMID: 9468174
 27. Deng H., Han H.S., Cheng D., et al. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke.* 2003;34:2495-501.
 28. Dewan M.C., Rattani A., Gupta S., Baticulon R.E., Hung Y.C., Punchak M., Agrawal A., Adeleye A.O., Shrimel M.G., Rubiano A.M., Rosenfeld J.V., Park K.B. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2018 Apr 27:1-18. doi: 10.3171/2017.10.JNS17352. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29701556.
 29. Dietrich W.D., Bramlett H.M.: The evidence for hypothermia as a neuroprotectant in traumatic brain injury. *Neurotherapeutics.* 2010, 7:43-50.
 30. Dubost C., Pasquier P., Merat S. Intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med.* May 2013;368(18):1750-1751. PMID: 23635063. DOI: 10.1056/NEJMc1301076
 31. Eskandari R., Filtz M.R., Davis G.E., Hoesch R.E.: Effective treatment of refractory intracranial hypertension

- after traumatic brain injury with repeated boluses of 14.6% hypertonic saline. Clinical article. *J Neurosurg.* 119:338–346, 2013. PMID: 23706055. DOI: 10.3171/2013.4.JNS121541
32. Farahvar A., Gerber L.M., Chiu Y.L., Carney N., Hartl R., Ghajar J. Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring. *J Neurosurg.* Oct 2012;117(4):729–734. PMID: 22900846. DOI:10.3171/2012.7.JNS111816
33. Gerber L.M., Chiu Y.L., Carney N., Hartl R., Ghajar J. Marked reduction in mortality in patients with severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* Dec 2013;119(6):1583–1590. PMID: 24098983. DOI:10.3171/2013.8.JNS13276
34. Hartl R., Gerber L.M., Ni Q., Ghajar J. Effect of early nutrition on deaths due to severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* Jul 2008;109(1):50–56. PMID: 18590432. DOI: 10.3171/JNS/2008/109/7/0050
35. Härtl R., Ghajar J., Hochleuthner H., et al. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely headinjured patients with intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl.* 70:126–129, 1997 PMID: 9416299. DOI: 10.1007/978-3-7091-6837-0_39
36. Horn P., Münch E., Vajkoczy P., et al: Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neurol Res.* 21:758–764, 1999. PMID: 10596385. DOI: 10.1080/01616412.1999.11741010
37. Huang S.J., Hong W.C., Han Y.Y., et al. Clinical outcome of severe head injury using three different ICP and CPP protocol-driven therapies. *J Clin Neurosci.* Oct 2006;13(8):818–822. PMID: 16908157
38. Hutchison J.S., Ward R.E., Lacroix J., et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. *N Engl J Med.* Jun 5 2008;358(23):2447–2456. PMID: 18525042.
39. Ibrahim K., Christoph M., Schmeinck S., et al. High rates of prasugrel and ticagrelor nonresponder in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Resuscitation.* May 2014;85(5):649–656. PMID: 24555950.
40. Ichai C., Armando G., Orban J.C., et al. Sodium lactate versus mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med.* Mar 2009;35(3):471–479. PMID: 18807008. DOI: 10.1007/s00134-008-1283-5
41. Jiang J., Yu M., Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases. *J Neurosurg.* Oct 2000;93(4):546–549. PMID: 11014530.
42. Jiang J.Y., Xu W., Li W.P., et al. Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* Jun 2006;26(6):771–776. PMID: 16306933.
43. Karkar K.M., Garcia P.A., Bateman L.M., et al. Focal cooling suppresses spontaneous epileptiform activity without changing the cortical motor threshold. *Epilepsia.* 2002;43:932–5.
44. Kerwin A.J., Schinco M.A., Tepas J.J., et al.: The use of 23.4% hypertonic saline for the management of elevated intracranial pressure in patients with severe traumatic brain injury: a pilot study. *J Trauma.* 67:277–282, 2009. PMID: 19667879. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181acc726
45. Koenig M.A., Bryan M., Lewin J.L., et al.: Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology.* 70:1023–1029, 2008. PMID: 18272864. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304042.05557.60
46. Lepelletier D., Roquilly A., Demeure dit latte D., et al. Retrospective analysis of the risk factors and pathogens associated with early-onset ventilator-associated pneumonia in surgical-ICU head-trauma patients. *J Neurosurg Anesthesiol.* Jan 2010;22(1):32–37. PMID: 20027012. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3181bdf52f
47. Liu L., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci.* 2007;12:816–25
48. Liu W.G., Qiu W.S., Zhang Y., Wang W.M., Lu F., Yang X.F. Effects of selective brain cooling in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *J Int Med Res.* Jan-Feb 2006;34(1):58–64. PMID: 16604824.
49. Lundberg N., Troupp H., Lorin H. Continuous recording of the ventricular-fluid pressure in patients with severe acute traumatic brain injury. A preliminary report. *J Neurosurg.* Jun 1965;22(6):581–590. PMID: 5832775. DOI:10.3171/jns.1965.22.6.0581
50. Mangat H.S., Chiu Y.L., Gerber L.M., et al.: Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 2015 Jan;122(1):202–10. Erratum in: *J Neurosurg.* 2016 Jan;124(1):277. PubMed PMID: 25380107. DOI: 10.3171/2014.10.JNS132545.
51. Marion D.W., Penrod L.E., Kelsey S.F., et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med.* Feb 1997;336(8):540–546. PMID: 9023090.48
52. Moquin D., Chan F.K. The molecular regulation of programmed necrotic cell injury. *Trends Biochem Sci.* 2010;35:434–41.
53. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Cerebral blood flow is regulated by changes in blood pressure and in blood viscosity alike. *Stroke.* Jan-Feb 1986;17(1):44–48. PMID: 3080824. DOI: 10.1161/01.STR.17.1.44
54. Muizelaar J.P., Wei E.P., Kontos H.A., Becker D.P. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg.* Nov 1983;59(5):822–828. PMID: 6413661. DOI: 10.3171/jns.1983.59.5.0822
55. Nath F., Galbraith S.: The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg.* 65:41–43, 1986. PMID: 3086519. DOI: 10.3171/jns.1986.65.1.0041
56. Nilsson P., Laursen H., Hillered L., Hansen A.J. Calcium movements in traumatic brain injury: the role of glutamate receptor-operated ion channels. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16:262–70
57. Oddo M., Frangos S., Milby A., et al. Induced normothermia attenuates cerebral metabolic distress in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and refractory fever. *Stroke.* 2009;40:1913–6
58. Oddo M., Levine J.M., Frangos S., et al. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in

patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Aug;80(8):916-20. Epub 2009 Mar 16. PubMed PMID: 19293171. DOI: 10.1136/jnnp.2008.156596.

59. Polderman K.H. Therapeutic hypothermia in the intensive care unit: problems, pitfalls and opportunities (review). Part 1: indications and evidence. *Intensive Care Med*. 2004;30:556-75.

60. Qiu W.S., Liu W.G., Shen H., et al. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury. *Chin J Traumatol*. Feb 2005;8(1):27-32. PMID: 15676086.

61. Qureshi A., Suarez J., Castro A., Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/actate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center *J Trauma*. 1999;47(4):659-665. PMID: 10528599. DOI: 10.1097/00005373-199910000-00009

62. Rapp R.P., Young B., Twyman D., et al. The favorable effect of early parenteral feeding on survival in head-injured patients. *J Neurosurg*. Jun 1983;58(6):906-912. PMID: 6406649. DOI: 10.3171/jns.1983.58.6.0906

63. Rockswold G.L., Solid C.A., Paredes-Andrade E, et al.: Hypertonic saline and its effect on intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and brain tissue oxygen. *Neurosurgery*. 65:1035-1042, 2009. DOI: 10.1227/01.NEU.0000359533.16214.04

64. Schatzmann C., Heissler H.E., König K., et al: Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir Suppl*. 71:31-33, 1998. PMID: 9779135. DOI: 10.1007/978-3-7091-6475-4_9

65. Schreckinger M., Marion D.W.: Contemporary management of traumatic intracranial hypertension: is there a role for therapeutic hypothermia? *Neurocrit Care*. 2009, 11:427-436.

66. Soukup J., Zauner A., Doppenberg E.M., Menzel M., et al. Relationship between brain temperature, brain chemistry and oxygen delivery after severe human head injury: the effect of mild hypothermia. *Neurol Res*. 2002;24:161-8.

67. Talving P., Karamanos E., Teixeira P.G., et al. Intracranial pressure monitoring in severe head injury: compliance with Brain Trauma Foundation guidelines and

effect on outcomes: a prospective study. *J Neurosurg*. Nov. 2013;119(5):1248-1254. PMID: 23971954. DOI:10.3171/2013.7.JNS122255

68. Taylor S.J., Fettes S.B., Jewkes C., Nelson R.J. Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med*. Nov 1999;27(11):2525-2531. PMID: 10579275. DOI: 10.1097/00003246-199911000-00033

69. Truettner J.S., Suzuki T., Dietrich W.D. The effect of therapeutic hypothermia on the expression of inflammatory response genes following moderate traumatic brain injury in the rat. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005;138:124-34

70. Wagner E.M., Traystman R.J. Hydrostatic determinants of cerebral perfusion. *Crit Care Med*. May 1986;14(5):484-490. PMID: 3084172.

71. Ware M.L., Nemani V.M., Meeker M., et al.: Effects of 23.4% sodium chloride solution in reducing intracranial pressure in patients with traumatic brain injury: a preliminary study. *Neurosurgery*. 57:727-736, 2005. PMID: 16239885. DOI: 10.1093/neurosurgery/57.4.727

72. Weed L., McKibben P.S. Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol*. 1919;48:531-558.

73. Wisner D.H., Schuster L., Quinn C. Hypertonic saline resuscitation of head injury: effects on cerebral water content. *J Trauma*. 30:75-78, 1990. PMID: 2296070. DOI: 10.1097/00005373-199001000-00011

74. You W., Feng J., Tang Q., Cao J., Wang L., Lei J., Mao Q., Gao G., Jiang J. Intraventricular intracranial pressure monitoring improves the outcome of older adults with severe traumatic brain injury: an observational, prospective study. *BMC Anesthesiol*. 2016 Jul 11;16(1):35. doi: 10.1186/s12871-016-0199-9. PubMed PMID: 27401211; PubMed Central PMCID: PMC4940906. DOI:10.1186/s12871-016-0199-9

75. Young B., Ott L., Dempsey R., et al. Relationship between admission hyperglycemia and neurologic outcome of severely brain-injured patients. *Ann Surg*. Oct 1989;210(4):466-472; discussion 472-463. PMID: 2679455. DOI: 10.1097/00132586-199008000-00066

Corresponding Author:

Sydykbayev Marat Kelissovich - Head of Department Anesthesiology and Resuscitation Doctor of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator of highest qualification category, assistant at chair of anesthesiology and resuscitation at State Medical University of Semey city.

address: 071400, The Republic of Kazakhstan, The East Kazakhstan region, Semey city, Abay Kunanbaev street, 103.

phone: +7(777)-633-47-57.

e-mail: fortunato74@mail.ru

Получена: 17 ноября 2018 / Принята: 25 декабря 2018 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 616.351-006.6

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСНОВЫ СКРИНИНГА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В МИРОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Раушан С. Жолмурзаева

Кафедра общественного здравоохранения,
Казахский медицинский университет непрерывного образования,
г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Рак ободочной и прямой кишки (колоректальный) является третьим по распространенности раком в мире. Он поддается скринингу, так как скрининговое исследование может быть осуществлено на предраковых, латентных, ранних и излечимых стадиях. При скрининге колоректального рака могут использоваться прямые или непрямые методы, применяемые произвольно или в структуре организованных программ. Большинство случаев колоректального рака диагностируется в возрасте старше 60 лет. Большинство программ скрининга относятся к лицам в возрасте 50-75 лет.

Цель обзора – Анализ подходов и результатов скрининга колоректального рака в мировой медицинской практике для формирования рекомендаций для отечественного здравоохранения.

Стратегия поиска. Поиск литературных источников осуществлен в Medline и Кокрейновском регистре контролируемых исследований с использованием следующих ключевых слов/сочетаний: «colorectal cancer AND/OR colon cancer AND/OR rectal cancer AND screening OR early diagnostic OR prevention AND guaiac faecal occult blood test (gFOBT), faecal immunochemical test for haemoglobin (FIT), flexible sigmoidoscopy (FS), CT colonography (CTC), DNA-marker and video capsule endoscopy». Глубина поиска составила 20 лет с 2000 г. по 2019 г. В обзор включены данные метаанализов и рандомизированных клинических исследований, проведенных и опубликованных за период 2000-2019 гг. Исключены данные исследований класса доказательности менее В.

Результаты анализа. Скрининг позволяет добиться снижения смертности от заболевания в результате его выявления на ранних стадиях и частоты развития рака посредством выявления предраковых состояний (полипов толстой кишки), которые могут быть удалены. В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) было обнаружено, что применение гваяковой пробы для обнаружения крови в кале снижает смертность от колоректального рака на 13-33%. Методика иммунохимического анализа (FIT) еще превосходит gFOBT. Исследования результатов сигмоидоскопии продемонстрировали снижение заболеваемости на 18% и снижение смертности от рака данной локализации на 28%. В настоящее время доказательные исследования колоноскопического скрининга немногочисленны. Хотя это еще не подтверждено в РКИ, вполне вероятно, что колоноскопия является лучшим методом скрининга. С точки зрения охвата населения, организованные программы превосходят оппортунистический скрининг. Организованные программы, использующие более дешевые методы, такие как FS / FIT, могут быть лучше адаптированы к бюджету и возможностям здравоохранения.

Заключение. Проведение скрининга колоректального рака в Казахстане должно в большей степени учитывать контроль актуальных ресурсов системы здравоохранения и базироваться на организованном этапном скрининге.

Ключевые слова: колоректальный рак; скрининг; методы; организация; обзор.

Summary

ORGANIZATIONAL BASICS OF SCREENING FOR COLORECTAL CANCER IN WORLD MEDICAL PRACTICE. LITERATURE REVIEW

Raushan S. Zholmurzaeva

Department of Public Health,
Kazakh Medical University of Continuing Education,
Almaty, Republic of Kazakhstan

Actuality Colorectal cancer (CRC) tacked the third place in worldwide common cancer. The revealing of CRC on premalignant, latent and curable stages is important method of decrease of mortality. CRC screening can use direct or indirect tests, delivered opportunistically or via organized programs. Most CRCs are diagnosed after 60 years of age; most screening programs apply to individuals 50-75 years of age.

The purpose of the review is to analyze the approaches and results of screening of colorectal cancer in the world medical practice in order to formulate recommendations for domestic health care.

Search strategy The search for literary sources was carried out in the Medline and Cochrane Register of Controlled Studies using the following keywords / combinations: "This test is carried out on the basis of the blood test (gFOBT), faecal

haemoglobin immunochemical test (FIT), flexible sigmoidoscopy (FS), CT colonography (CTC), DNA-marker and video capsule endoscopy. ” The search depth was 20 years from 2000 to 2019. The review includes data from meta-analyses and randomized clinical studies conducted and published over the period 2000-2019. Data of studies of evidence less than B class is excluded.

Results Screening may reduce disease-specific mortality by detecting CRC in earlier stages, and CRC incidence by detecting premalignant polyps, which can subsequently be removed. In randomized controlled trials (RCTs) guaiac fecal occult blood testing (gFOBt) was found to reduce CRC mortality by 13%-33%. Fecal immunochemical testing (FIT) has no RCT data comparing it to no screening, but is superior to gFOBt. Flexible sigmoidoscopy (FS) trials demonstrated an 18% reduction in CRC incidence and a 28% reduction in CRC mortality. Currently, RCT evidence for colonoscopy screening is scarce. Although not yet corroborated by RCTs, it is likely that colonoscopy is the best screening modality for an individual. From a population perspective, organized programs are superior to opportunistic screening. Thus, organized programs using cheaper modalities, such as FS/FIT, can be tailored to budget and capacity.

Conclusion The screening of colorectal cancer in Kazakhstan should take more account of the monitoring of the current resources of the health care system and be based on a staged screening.

Key words: colorectal cancer; screening; methods; organization; review.

Түйіндеме

ДҮНИЕЖҮЗІЛІК МЕДИЦИНАЛЫҚ ПРАКТИКАДАҒЫ КОЛОРЕКТАЛДЫ ОБЫР СКРИНИНГІНІҢ ҰЙЫМДАСТЫРУШЫЛЫҚ НЕГІЗДЕРІ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Раушан С. Жолмурзаева

**Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы,
Үздіксіз білім беру Қазақ медициналық университеті,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы**

Өзектілігі. Тоқішек және тікішек (колоректалды) обыры дүниежүзіндегі обырдың таралуы бойынша үшінші болып табылады. Ол скринингіге беріледі, өйткені скринингтік зерттеу обыралды, латентті, ерте және емделетін кезеңдерде жүргізілуі мүмкін. Колоректалды обыры скринингі кезінде тура және тура емес әдістер қолданылуы мүмкін, олар еркін немесе ұйымдастырылған бағдарламалар құрылымында қолданылады.

Көптеген жағдайларда колоректалды обыр 60 жастан асқандарда диагноздалады. Скринингін көптеген бағдарламалары 50-75 жастағыларға арналады.

Шолу мақсаты- отандық денсаулық сақтау үшін ұсыныстарды қалыптастыру үшін дүниежүзілік медициналық практикада колоректалды обыр скринингі әдістері мен нәтижелерін талдау.

Ізденістер стратегиясы. Мынадай негізгі сөздер/сөз тіркестерін пайдаланумен бақыланатын зерттеулер Medline және Кокрейндік регистрде әдеби түпнұсқаларды іздестіру жүргізілді: «colorectal cancer AND/OR colon cancer AND/OR rectal cancer AND screening OR early diagnostic OR prevention AND guaiac faecal occult blood test (gFOBt), faecal immunochemical test for haemoglobin (FIT), flexible sigmoidoscopy (FS), CT colonography (CTC), DNA-marker and video capsule endoscopy». Іздестіру тереңдігі 20 жылды құрады 2000 жылдан 2019 жылға дейін. Шолуға 2000-2019 жж. мерзімінде өткізілген, зерттелген метаанализдердің талдауы және рандомизирленген клиникалық зерттеулер енгізілді. В кем дәлелдеу классы зерттеулері мәліметтері алынбаған.

Талдау нәтижелері. Скрининг обыралды жағдайларды (тоқішек полиптері) анықтау арқылы, оларды алып тастауға болады, обырдың ерте кезеңдерінде және даму жиілігін анықтау нәтижесінде аурудан өлім-жітімді төмендетуге жетуге мүмкіндік береді.

Рандомизирленген бақыланатын зерттеулерде (РБЗ) нәжісте қанды анықтау үшін гваякалық сынақты қолдану колоректалды обырдан 13-33% өлім-жітімді төмендетеді. Иммунохимиялық талдау әдісі (FIT) әлі gFOBt артады. Сигмоидоскопияның нәтижелері зерттеулері 18% аурушандығын төмендетуді көрсетеді және 28% осы орналасу обырынан өлім - жітімді төмендету. Осы уақытта колоноскопиялық скринингін дәлелді зерттеулері көп емес. Бірақ ол РБЗ расталмаған, толық мүмкін колоноскопия скринингтің ең үздік әдісі болып табылады.

Оппортунистикалық скрининг халықты қамту, ұйымдастырушылық бағдарламалар тұрғысынан артықтау. Ең арзан әдістерін пайдаланушы, ұйымдастырушылық бағдарламалар, FS / FIT сондай, бюджетке және денсаулық сақтау мүмкіндіктеріне бейімделуі мүмкін.

Қорытынды. Қазақстанда колоректалды обыр скринингін өткізу денсаулық сақтау жүйесінің өзекті ресурстарын бақылауды барынша үлкен деңгейде ескеруі керек және ұйымдастырылған кезеңдік скринингке негізделеді.

Негізгі сөздер: колоректалды обыр; скрининг; әдістері; ұйымдастыру; шолу.

Библиографическая ссылка:

- Жолмурзаева Р.С. Организационные основы скрининга колоректального рака в мировой медицинской практике. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 13-24.
- Zholmurzaeva R.S. Organizational basics of screening for colorectal cancer in world medical practice. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 13-24.
- Жолмурзаева Р.С. Дүниежүзілік медициналық практикадағы колоректалды обыр скринингінің ұйымдастырушылық негіздері. Әдебиеттік шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 13-24.

Актуальность

Программы скрининга для определения риска развития и ранней диагностики злокачественных новообразований находят в настоящее время все более широкое применение в системах здравоохранения различных стран [60]. Практически для всех наиболее распространенных новообразований разработаны те или иные стратегии скрининга, основанные на выявлении признаков предрасположенности или начальных стадий опухолевого процесса [11,30,40,43].

По данным мировой статистики колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности у мужчин (10% от общего числа злокачественных новообразований) и вторым у женщин (9,2%) [20]. Наблюдаются значительные различия по показателям заболеваемости и смертности КРР, связанные с географическими областями, причем аналогичные у мужчин и женщин. Стандартизированная по возрасту заболеваемость (СВЗ) в мировых масштабах варьирует более чем в 10 раз. При сравнении заболеваемости в регионах, распределенных по классификации ООН, самые высокие значения определены в Австралии/Новой Зеландии (СВЗ 44,8 на 100 тыс. мужского и 32,3 на 100 тыс. женского населения), самые низкие в Западной Африке (4,5 и 3,8 на 100 тыс. населения соответственно). Почти в 55% случаев КРР встречается в более развитых регионах мира, однако во многих развивающихся странах меньшая распространенность выявленного рака может быть связана с отсутствием или неполным охватом населения реестрами рака [20]. Точно известно, что существуют значительные различия между долями населения, охваченного регистрами рака, между странами с высоким и низким уровнем доходов [17].

Риск развития КРР в течение жизни во многих регионах составляет около 5%. В настоящее время примерно 45% больных с диагнозом КРР умирает от данной патологии, несмотря на лечение [16]. В последнее десятилетие значительно усовершенствовались методы лечения заболевания, в результате чего наблюдалось умеренное улучшение структуры исходов заболевания и продолжительности жизни, в том числе у пациентов с метастатическим раком. Однако затраты на лечение при этом увеличились в большей степени, нежели улучшились результаты. Поэтому были проведены модельные исследования, показавшие, что развитие скрининга является более экономически выгодным [36].

В большинстве случаев КРР развивается на фоне аденомы колоректальной области. Прогрессирование заболевания от ранней аденомы до инвазивного рака занимает обычно несколько лет [10,34]. Таким образом, высокая частота, большая продолжительность

доклинической фазы, распознаваемые и хорошо поддающиеся лечению фоновые заболевания, высокая стоимость эффективного лечения злокачественной опухоли и прямая связь смертности со стадией онкопроцесса делает КРР одной из наиболее адекватных форм онкозаболеваний в отношении развития скрининга [64,75,76]. Это было подтверждено в ряде рандомизированных контролируемых исследований, которые послужили основой международных рекомендаций скрининга КРР [38,65,67,71]. Однако, несмотря на их наличие, в большинстве стран осуществляется скрининг лишь небольшой части целевых популяций.

Цель обзора - Анализ подходов и результатов скрининга колоректального рака в мировой медицинской практике для формирования рекомендаций для отечественного здравоохранения.

В обзоре осуществлена оценка национальных и международных рекомендаций по скринингу КРР. Информация о характеристиках данных программ получена из национальных правительственных веб-сайтов, данных международных исследований состояния общественного здравоохранения и документов Комитета по скринингу КРР Всемирной организации эндоскопии [77].

Стратегия поиска

Поиск литературных источников осуществлен в Medline и Кокрейновском регистре контролируемых исследований с использованием следующих ключевых слов/сочетаний: «colorectal cancer AND/OR colon cancer AND/OR rectal cancer AND screening OR early diagnostic OR prevention AND guaiac faecal occult blood test (gFOBT), faecal immunochemical test for haemoglobin (FIT), flexible sigmoidoscopy (FS), CT colonography (CTC), DNA-marker and video capsule endoscopy».

Глубина поиска составила 20 лет с 2000 г. по 2019 г.

В обзор включены данные метаанализов и рандомизированных клинических исследований, проведенных и опубликованных за период 2000-2019 гг. Исключены данные исследований степени доказательности менее В (II).

Для оценки и сравнения скрининговых программ использованы общепризнанные показатели скрининга КРР на основе критериев Международного агентства исследования рака (IARC) [8,28]. Возрастной диапазон обследованной популяции зависел от национальных рекомендаций по скринингу и находился обычно в категориях старше 50, а во всех случаях – старше 40 лет.

Результаты поиска и их обсуждение.**Методы скрининга.****Лабораторные методы**

Выявление и лечение заболеваний-прекурсоров КРР может являться фактором, обеспечивающим

снижение заболеваемости и смертности. Раннее выявление КРР позволяет осуществить радикальное оперативное лечение, обладающее меньшей стоимостью и дающее существенно лучшие результаты в отношении продолжительности жизни и осложнений. Реализация программ скрининга КРР требует решения ряда стратегических вопросов, одним из которых является выбор метода скрининга. Основными альтернативами считаются неинвазивные или инвазивные методы.

Неинвазивные исследования стула включают различные варианты гваяковой пробы кала на скрытую кровь (gFOBT) и иммунохимических тестов на скрытую кровь (FIT). В тесте gFOBT микроскопическое содержание крови в стуле выявляется путем определения гема, методе FIT – человеческого глобина. В результате метаанализа четырех РКИ получено заключение что скрининг gFOBT, проводимый ежегодно или 1 раз в 2 года, не влияет на частоту развития КРР (в 3-х из 4-х исследованиях, включенных в анализ), но обеспечивает снижение смертности, связанной с КРР в среднем на 16% [23].

Эффективность gFOBT ограничена слабой или умеренной чувствительностью метода при поздних стадиях аденомы и раке [9]. По этой причине gFOBT обычно используется для скрининга различной патологии толстой кишки и проводится неоднократно. Напротив, FIT имеет более высокую чувствительность в отношении аденомы и рака даже при однократном обследовании. Более того, в отличие от gFOBT методика FIT специфична в отношении человеческого глобина и не требует пищевых ограничений перед проведением. Таким образом, FIT-скрининг обычно связан с более высоким откликом участников и большим процентом выявления аденомы и КРР в сравнении с gFOBT [24,69].

Кроме того, количественные показатели FIT предоставляют возможность проведения индивидуального скрининга путем регулирования уровня отклонения отрицательных результатов. Это позволяет увеличить гибкость скрининга с учетом доступных ресурсов и возможностей проведения колоноскопии [74]. Низкий уровень отклонения отрицательных результатов увеличивает шансы выявления раннего рака, но уменьшает общую прогностическую значимость, что требует более частого проведения колоноскопии [25]. В одном из исследований были получены данные о влиянии FIT-скрининга на заболеваемость и смертность от КРР. При сравнении регионов Италии, в которых проводился и не проводился FIT-скрининг смертность, связанная с КРР, была на 22% ниже при проведении скрининговых программ [81].

Более высокая частота отклика и чувствительность FIT-скрининга позволяет сделать предположение, что даже в случае проведения обследования 1 раз в 2 года при низком уровне отклонения негативных результатов будет наблюдаться большее влияние на заболеваемость и смертность от КРР, чем при gFOBT. Модельные исследования показывают, что более значительное воздействие на эти показатели оказывается при осуществлении многоэтапного скрининга, включающего колоноскопию [80].

Инструментальные методы

В четырех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) было показано, что однократный скрининг с использованием сигмаскопии обеспечивал снижение частоты КРР на 18-23% и смертность от КРР на 22-31% [7,26,53,56]. Аналогичные РКИ, в которых изучалась эффективность колоноскопии, а именно NordICC, COLONPREV, SCREESCO и CONFIRM, были проведены относительно недавно и ориентированы на продолжительный период проспективного наблюдения [31,48]. Ожидается, что их основные результаты будут получены между 2025 и 2034 годами.

Колоноскопию считают «золотым стандартом» выявления колоректальных опухолей. В проспективных когортных исследованиях ее проведение было связано с долгосрочным (20-30 лет) снижением смертности от КРР [44,80]. В результате некоторые рекомендации по скрининговым программам рассматривают ее в качестве основного инструмента. Другие программы предпочитают двухэтапный подход, при котором колоноскопия применяется для верификации диагноза у лиц с положительными результатами применения неинвазивного обследования на первом этапе. Последний подход имеет преимущество для некоторых стран, заключающееся в более высоком охвате скринингом при недостаточных ресурсах на колоноскопическое исследование.

Нарушения, предшествующие раку, и новообразования могут быть визуализированы с помощью томографической колонографии, также именуемой виртуальной колоноскопией. В группе среднего риска чувствительность пациентов к компьютерной колонографии при прогрессирующей опухоли размером от 10 мм составила 88% [14], однако оказалась ниже при выявлении полипов менее 10 мм [44,46].

По сравнению с исследованиями кала тесты визуализации, в т.ч. томографии, более инвазивны и имеют гораздо большую стоимость.

Колоноскопия считается основным диагностическим методом для уточнения результатов менее инвазивных скрининг-тестов независимо от того, относятся и они к исследованиям кала, сыворотки крови или колоректальной визуализации. Потребности в проведении колоноскопии и возможность их удовлетворения должны, в первую очередь, приниматься во внимание при принятии той или иной концепции скрининга КРР в конкретной стране.

В последние годы для скрининга колоректального рака стали доступны новые лабораторные методы. В их число вошли неинвазивные тесты, включающие ДНК, РНК и белковые биомаркеры, определяемые в анализах кала и крови. В частности, обнаружение циркулирующей метилированной ДНК SEPT9 в крови соответствует показателю чувствительности 48%. Этот уровень находится в нижней области диапазона чувствительности методики gFOBT (37-79%) [13,73]. Однако чувствительность в плане выявления ранних форм аденоматозных образований оказалась очень низкой (11%) [13]. Исследования кала на биомаркеры колоректального рака основаны на том, что клетки этих опухолей с большой степенью вероятности входят в состав химуса. При этом необходимо сравнение их

компонентов со стандартами, определенными при конкретных новообразованиях. В частности, из этих клеток можно выделить ДНК и проверить ее на наличие мутаций и эпигенетических изменений, характерных для канцерогенеза.

По мере развития методов исследования данный подход совершенствуется и дает лучшие результаты. Например, недавнее исследование показало результаты чувствительности 92,3% для колоректального рака и 42,4% - для дифференцированных аденом, которая оказалась существенно выше, чем результаты определения гемоглобина в стуле при граничном показателе 20 мкг/г фекалий (100 нг/мл) (72% и 23% соответственно) [27]. Следует указать на то, что в рамках системы здравоохранения, в которой были проведены эти исследования, оба они предназначались для отбора пациентов для колоноскопии. Иными словами, целью неинвазивного метода являлось уточнение показаний к применению колоноскопии для исключения лиц с низким риском новообразования и снижения экономических затрат и совокупного популяционного риска проведения колоноскопии. В конкретном исследовании авторы использовали относительно высокий уровень определяемого гемоглобина и более либеральное отношение к ограничению чувствительности теста на содержание ДНК. В результате число лиц, отобранных для проведения колоноскопии, было более чем в 2 раза выше при выявлении ДНК маркеров в сравнении с FIT. Вероятно, при дальнейшем анализе неинвазивных тестов следует установить граничные (диагностические) уровни каждого на таких значениях, которые давали бы аналогичные в численном отношении диагностические результаты. Это связано с тем, что осуществление предварительного этапа скрининга определяет потребность колоноскопии и уровень связанных с ним материальных затрат.

Новые методы визуализации включают капсульную эндоскопию толстой кишки и магнитно-резонансную колонографию [29]. Капсульная эндоскопия – процедура, при которой используется проглатываемая капсула, питание которой обеспечивается от встроенного источника или посредством лучевой передачи энергии. Это устройство располагает одной или двумя микровидеокамерами, обеспечивающими получение и передачу изображения слизистой оболочки при прохождении через кишечник. Средняя чувствительность подобных устройств второго

поколения для получения клинических значимых результатов составляет 86%. В качестве таковых рассматривается выявление образования размером более 6 мм или более 3 образований независимо от размера. Капсульную колоноскопию применяют в качестве дополнительного диагностического фактора при наличии показаний к колоноскопии (FIT). По данным некоторых исследований ее использование позволяет снизить количество колоноскопий до 71%. При проведении неполной колоноскопии диагностическая значимость капсульной эндоскопии выше, чем других методов для выявления полипов размером более 6 мм также как и более 10 мм, учитывая международные стандарты диагностики [61].

Исследование результативности магнитно-резонансной колонографии проведенное у 286 пациентов без симптоматики со стороны толстой кишки определило чувствительность, равную 78,4% для аденом размером больше 6 мм [21].

Однако в мировой медицинской практике нет окончательного мнения в отношении применимости магнитно-резонансных методов исследования для уменьшения объема скрининга и его риска в колоректальной области.

Сравнительная эффективность различных методов скрининга

До настоящего времени также мало изучена результативность применения методов при индивидуальном скрининге в отношении влияния на заболеваемость и смертность от колоректального рака. В таблице 1 представлены оценочные данные эффективности различных скрининговых методов в группах среднего риска. В таблицу включены определенные показатели соотношения заболеваемости и смертности в результате одноступенчатого скрининга и его осуществления в виде последовательных мероприятий.

При этом включенные исследования определяют понятие развитой опухоли как аденомы диаметром более 10 мм или сохранением ворсинчатого компонента слизистой более чем на 25% площади поверхности или дисплазии высокого уровня или колоректального рака. Относительно недавно исследователи обратили внимание на повышение риска новообразования при наличии полипов большого размера или имеющих дисплазии слизистой. Точность индивидуальных методов скрининга зависит от сроков выявления вышеуказанных патологий.

Таблица 1.

Эффективность различных методов скрининга.

Показатель	gFOBT [12,24,37]	FIT [15, 24, 33, 37, 41, 48, 50, 56, 58, 66, 69, 78]	Сигмоскопия [6, 24, 57, 72]	КТ [55,63]	Колоноскопия [39, 48, 54, 55, 57, 63]
Уровень участия, %	16-47	17-77	30-84	18-34	16-93
Частота диагностических результатов, %	2,4-6,8	1,1-13,0	5,3-23,0	8,6-9,0	4,9-11,0
Частота выявления признака неопластических процессов, %	29-50	16-43	20-100	54-71	100
Число выявленных опухолей на 1000 на соответствующем уровне скрининга	2,1-6,3	1,1-21	23-39	8,8-21	14-73

Организация скрининга колоректального рака

Программа организации скрининга включает в себя комплекс методов исследования и подходов к привлечению населения к его прохождению, процедуру определения необходимости повторных и последующих диагностических мероприятий, определение позитивных и негативных результатов скрининга на каждом этапе.

Использование программы скрининга должно сопровождаться определением качества каждого этапа и средствами для выявления недостаточно информативных действий. IARC включает следующие элементы организованных программ скрининга:

- определение общей политики скрининга с указанием возрастных категорий обследуемых, методов скрининга и интервалов его проведения;
- уточнение целевой группы населения;
- ответственность административной группы скрининга за его реализацию;
- принятие решений об осуществлении обследований в конкретных случаях, продолжение лечебно-диагностических мероприятий в отношении пациентов с положительными результатами скрининга;
- наличие системы контроля качества для каждого шага процесса;
- развитие системы мониторинга и определения степени и факторов риска развития новообразования на популяционном уровне [28].

При организованном скрининге важным элементом является инфраструктура информационных технологий, включающая систему привлечения лиц, подлежащих обследованию, напоминания о необходимости прохождения скрининга, отслеживания фактов прохождения, сбора и систематизации результатов, защиты информации. Данная система также должна осуществлять определение и анализ клинических исходов, таких как заболеваемость раком, смертность, стадия. В развитых системах здравоохранения разработаны и применяются универсальные комплексы параметров качества и индикаторов скрининга колоректального рака. Регистр рака является одним из ведущих коллекторов информации, обеспечивающих оценку эффективности скрининга и разработку мер по его совершенствованию, причем он обязательно должен быть связан со всеми базами данных организаций, осуществляющих скрининг. Кроме того, возможно проведение дополнительного скрининга в условиях существующей системы здравоохранения на платной основе. Поскольку организованный скрининг ориентирован на обеспечение максимального качества, он дает большую защиту от возможного вреда, включая необоснованные показания к проведению, низкое качество манипуляций, нецелесообразное использование ресурсов и развитие осложнений.

Национальные системы здравоохранения характеризуются различными подходами к скринингу. В частности, в США до настоящего времени в значительной степени сохраняется неорганизованный (оппортунистический) скрининг, обеспечиваемый частными инициативами со стороны различных организаций. Значительную роль при этом играет целевая группа USPSTF (US Preventive Services Task

Force), независимая группа национальных экспертов в области профилактики и доказательной медицины, которые проверяет доказательность и дает рекомендации для выбора скрининговых исследований колоректального рака [68].

Среди европейских стран наиболее полно программы скрининга КРР реализуются в Великобритании и Франции, где они проводятся на популяционном уровне с использованием полного цикла диагностических мероприятий [52,62]. Также в ряде государств (Испания, Италия, Финляндия, Бельгия, Польша и др.) популяционный скрининг проводится с использованием части рекомендованных методов.

В то же время, по состоянию на 2016 г. не было реализовано системной программы популяционного скрининга в стране с ведущей в Европе экономикой – Германии.

Среди стран Юго-Восточной Азии только в Японии на текущий момент действует развитая стратегия скрининга КРР [51]. Пилотные проекты осуществляются в Южной Корее и Китае [22,59].

В 2010 году IARC опубликовала Европейское руководство для обеспечения качества при скрининге и диагностике колоректального рака [71]. В этих руководящих принципах указаны целевые уровни для ключевых показателей эффективности, включая процент охвата, частоту последующего наблюдения и показатели выявления рака. В частности, рекомендуется, чтобы охват целевых групп населения был высоким (95%), и что программы должны иметь уровень отклика не менее 65% [42].

Учитывая, что требуется не менее 10 лет для планирования и внедрения скрининговой программы, определение реального влияния общенационального скрининга на такие показатели, как смертность от колоректального рака требует длительного наблюдения [32].

Следовательно, для оценки эффективности программы в первую очередь может использоваться промежуточный подход, основанный на определении увеличения числа лиц с выявлением рака в отношении обычного показателя предшествующих лет за период слепого промежутка.

Значения этого показателя зависят от нескольких факторов в а именно: коэффициента участия, доли положительных результатов скрининга и их прогностическое значения для выявления рака или предопухолевого заболевания с высоким риском малигнизации. Баланс данных факторов необходим для эффективной работы программы скрининга.

Анализ результатов, полученных при таком подходе к оценке эффективности скрининга, показывают наличие заметных различий между скрининговыми тестами и типами скрининга для всех индикаторов. Широкие диапазоны для результаты на основе gFOBТ / FIT могут быть вызваны использованием большего количества тестов различной чувствительности либо применением более или менее строгих критериев для диагностического результата.

В результате исследования эффективности затрат, необходимых для скрининга колоректального рака было сделано заключение, что это направление является

экономически эффективным по сравнению с отсутствием скрининга [35,47,70]. Симуляционные модели могут помочь определить наиболее подходящую стратегию скрининга с учетом имеющихся ресурсов и бюджетных ограничений. Наиболее адекватным для определения стратегии может быть оценка увеличения продолжительности жизни, достигнутого за счет раннего выявления и профилактики колоректального рака в сравнении со стоимостью самого скрининга.

Исследования эффективности затрат показали, что скрининг также может быть рентабельным в странах с ограниченными финансовыми ресурсами здравоохранения [18]. Однако использование современных методов лечения колоректального рака и улучшение его результатов может иметь более высокий приоритет, чем развитие процедур скрининга. Используемые для проведения популяционного скрининга ресурсы в регионе с отсутствием лечения заболеваний колоректальной области или очень ограниченным доступом к лечению, не могут оцениваться по критерию «стоимость-эффективность» [19,49].

Для системы здравоохранения Советского Союза было характерно наличие мощной онкологической службы, способной решать задачи лечения, по крайней мере, наравне с наиболее развитыми системами западных стран [4]. Однако направление раннего выявления и профилактики оставалось менее развитым. Последствия этого дисбаланса прослеживаются до настоящего времени. Так, в Российской Федерации до сих пор не существует федеральных программ скрининга злокачественных новообразований [3]. Лишь в единичных случаях за последние годы осуществлялись пилотные проекты скрининга в отдельных регионах, однако их результаты никак не отразились на структуре онкологической заболеваемости в целом [5].

В Республике Казахстан государственная программа скрининга колоректального рака разработана в рамках реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан», утвержденной Указом Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 года № 1113, Программы развития онкологической помощи в Республике Казахстан на 2012-2016 годы, утвержденной постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 марта 2012 года № 366.

Обобщены первые результаты осуществляемой программы. Так, анализ заболеваемости раком прямой кишки с 2011 по 2016 г. показал ее повышение, относимое к 1-2 стадиям онкопроцесса. Вероятно, именно раннее выявление заболевания является причиной временной тенденции к росту, которая нивелируется в настоящее время в результате предотвращения развития поздних стадий заболевания [1]. Аналогичные результаты представлены тем же коллективом авторов относительно заболеваемости всеми формами рака колоректальной локализации [2].

Заключение

Таким образом, скрининг колоректального рака является одним из развитых в мировом масштабе

направлений ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний. Тем не менее, полномасштабный популяционный скрининг осуществляется относительно редко, главным образом в странах с высокоразвитыми системами здравоохранения. Тем не менее, имеются социально-экономические и медицинские основания для его использования при наличии материальных ограничений, поскольку его итоговая эффективность, по крайней мере, не уступает подходу, заключающемуся в совершенствовании методов лечения новообразований данной локализации.

Автор заявляет, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Абдуллаев М.Ш., Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Мансурова А.Б. Показатели заболеваемости и смертности рака прямой кишки, выявленного при колоректальном скрининге // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2016. №4. С.38-42.
2. Абдуллаев М.Ш., Нургазиев К.Ш., Жылкайдарова А.Ж., Мансурова А.Б. Эпидемиологические аспекты колоректального рака в Казахстане // Новости хирургии. 2017. Т.25, №4. С.394-403.
3. Гранина Н. «Среди нескольких тысяч раков найдут у одного» Почему в России не работает система ранней диагностики онкозаболеваний [Internet] <https://lenta.ru/articles/2017/06/29/skrining/> (дата обращения: 05.03.2019).
4. Онкология: Национальное руководство / под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
5. Филимонов А.В., Захарова Н.А., Сиверская Я.В. Скрининг колоректального рака в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Злокачественные опухоли (XVI Российский онкологический конгресс). 2012. №12 С.38-39.
6. Atkin W.S., Cook C.F., Cuzick J. et al. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial // Lancet 2002;359:1291–300.
7. Atkin W.S., Edwards R., Kralj-Hans I., et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial // Lancet 2010;375:1624–1633.
8. Benson V.S., Atkin W.S., Green J. et al. Toward standardizing and reporting colorectal cancer screening indicators on an international level: the International Colorectal Cancer Screening Network // Int J Cancer 2012;130: 2961–2973.
9. Brenner H., Hoffmeister M., Birkner B., et al. Diagnostic performance of guaiac-based fecal occult blood test in routine screening: state-wide analysis from Bavaria, Germany // Am J Gastroenterol 2014;109:427–435.
10. Brenner H., Hoffmeister M., Stegmaier C., et al. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840 149 screening colonoscopies // Gut 2007;56:1585-1589.

11. Cancer Prevention Overview (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. 2018 Dec 21.
12. Choi K.S., Lee H.Y., Jun J.K. et al. Adherence to follow-up after a positive fecal occult blood test in an organized colorectal cancer screening program in Korea, 2004–2008 // *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1070–1077.
13. Church T.R., Wandell M., Lofton-Day C., et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer // *Gut* 2014;63:317–325.
14. de Haan M.C., van Gelder R.E., Graser A., et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2011;21:1747–1763.
15. Fenocchi E., Martinez L., Tolve J., et al. Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:384–390.
16. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int J Cancer* 2010;127:2893–2917.
17. Forman D., Bray F., Brewster D.H., et al. Cancer incidence in five continents. Vol X. International Agency for Research on Cancer, 2014. 256 p.
18. Ginsberg G.M., Lauer J.A., Zelle S., et al. Cost effectiveness of strategies to combat breast, cervical, and colorectal cancer in sub-Saharan Africa and South East Asia: mathematical modelling study // *BMJ* 2012;344:e614.
19. Ginsberg G.M., Lim S.S., Lauer J.A., et al. Prevention, screening and treatment of colorectal cancer: a global and regional generalized cost effectiveness analysis // *Cost Eff Resour Alloc* 2010;8:2.
20. GLOBOCAN. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Internet]. 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. (дата обращения: 05.03.2019).
21. Graser A., Melzer A., Lindner E., et al. Magnetic resonance colonography for the detection of colorectal neoplasia in asymptomatic adults // *Gastroenterology* 2013;144:743–50.e2.
22. Guo C., Liu Q., Dai M. Colorectal cancer screening: situation and prospect // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2015 May;49(5):377-380.
23. Hewitson P., Glasziou P., Watson E., et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update // *Am J Gastroenterol* 2008;103:1541–1549.
24. Hol L., van Leerdam M.E., van Ballegooijen M., et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy // *Gut* 2010;59:62–68.
25. Hol L., Wilschut J.A., van Ballegooijen M. et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels // *Br J Cancer* 2009;100:1103-1110.
26. Holme O., Loberg M., Kalager M., et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial // *JAMA* 2014;312:606–615.
27. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H., et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening // *N Engl J Med* 2014;370:1287–1297.
28. International Agency for Research on Cancer. Handbook of cancer prevention: cervix cancer screening. Lyon: IARC Press, 2010. – 355 p.
29. Issa I.A., Nouredine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options // *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 28;23(28):5086-5096.
30. Jordan V, Khan M, Prill D. Breast Cancer Screening: Why Can't Everyone Agree? // *Prim Care*. 2019 Mar;46(1):97-115.
31. Kaminski M.F., Bretthauer M., Zauber A.G., et al. The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer // *Endoscopy* 2012;44:695–702.
32. Karsa L.V., Lignini T.A., Patnick J., et al. The dimensions of the CRC problem // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:381–396.
33. Kruhuprema T., Sangrajrang S., Lalitwongsa S., et al. Organised colorectal cancer screening in Lampang Province, Thailand: preliminary results from a pilot implementation programme // *BMJ Open* 2014;4:e003671.
34. Kuntz K.M., Lansdorp-Vogelaar I., Rutter C.M., et al. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression // *Med Decis Making*. 2011;31:530–539.
35. Lansdorp-Vogelaar I., Knudsen A.B., Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening // *Epidemiol Rev* 2011;33:88–100.
36. Lansdorp-Vogelaar I., van Ballegooijen M., Zauber A.G., et al. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening // *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1412–1422.
37. Levi Z., Birkenfeld S., Vilkin A., et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study // *Int J Cancer*. 2011;128:2415–2424.
38. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B., et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology // *CA Cancer J Clin* 2008;58:130–60.
39. Lieberman D.A., Weiss D.G., Bond J.H., et al. Use of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer // *N Engl J Med* 2000;343:162–8.
40. Loomans-Kropp H.A., Umar A. Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine // *NPJ Precis Oncol*. 2019 Jan 28;3:3.
41. Lopez-Kostner F., Kronber U., Zarate A.J., et al. A screening program for colorectal cancer in Chilean subjects aged fifty years or more // *Rev Med Chil* 2012;140:281–6.
42. Moss S., Ancelle-Park R., Brenner H. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition—Evaluation and

interpretation of screening outcomes // *Endoscopy* 2012;44:25.

43. *Nanavaty P., Alvarez M.S., Alberts W.M.* Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications // *Cancer Control*. 2014 Jan;21(1):9-14.

44. *Nishihara R., Wu K., Lochhead P., et al.* Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy // *N Engl J Med* 2013;369:1095–1105.

45. *Pickhardt P.J., Choi J.R., Hwang I., et al.* Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults // *N Engl J Med*. 2003;349:2191–200.

46. *Pickhardt P.J., Hassan C., Halligan S., et al.* Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis // *Radiology*. 2011;259:393–405.

47. *Pignone M., Saha S., Hoerger T., et al.* Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann Intern Med*. 2002;137:96–104.

48. *Quintero E., Castells A., Bujanda L., et al.* Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening // *N Engl J Med* 2012;366:697–706.

49. *Rabeneck L. Horton S., Zauber A., et al.* Colorectal cancer. In: Gelband H, Horton S, Jha P, et al, eds. Disease control priorities in developing countries. Washington DC: World Bank, 2015:Forthcoming. 292 p.

50. *Saito H.* Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan // *J Med Screen* 2006;13:S6–7.

51. *Sano Y., Byeon J.S., Li X.B. et al.* Colorectal cancer screening of the general population in East Asia // *Dig Endosc*. 2016 Apr;28(3):243-249.

52. *Saurin J.C.* Screening for colorectal cancer in France: How to improve adhesion and participation? // *Dig Liver Dis*. 2017 Mar;49(3):312-313.

53. *Schoen R.E., Pinsky P.F., Weissfeld J.L., et al.* Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy // *N Engl J Med* 2012;366:2345–2357.

54. *Schoenfeld P., Cash B., Flood A., et al.* Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia // *N Engl J Med*. 2005;352:2061–2068.

55. *Scott R.G., Edwards J.T., Fritschi L., et al.* Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects // *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1145–1151.

56. *Segnan N., Armatori P., Bonelli L., et al.* Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial — SCORE // *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1310–1322.

57. *Segnan N., Senore C., Andreoni B., et al.* Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening // *Gastroenterology* 2007;132:2304-2312.

58. *Shim J.I., Kim Y., Han M.A., et al.* Results of colorectal cancer screening of the national cancer screening program in Korea, 2008 // *Cancer Res Treat* 2010;42:191–198.

59. *Shin H.Y., Suh M., Park B., et al.* Perceptions of colorectal cancer screening and recommendation behaviors

among physicians in Korea // *BMC Cancer*. 2017 Dec 16;17(1):860.

60. *Smith R.A., Andrews K.S., Brooks D., Fedewa S.A., Manassaram-Baptiste D., Saslow D., Brawley O.W., Wender R.C.* Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening // *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):100-121.

61. *Spada C., Hassan C., Barbaro B., et al.* Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial // *Gut*. 2015;64:272–281.

62. *Steele R.J.* Colorectal cancer screening // *Br J Surg*. 2014 Oct;101(11):1338-1340.

63. *Stoop E.M., de Haan M.C., de Wijkerslooth T.R., et al.* Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial // *Lancet Oncol* 2012;13:55–64.

64. *Stryker S.J., Wolff B.G., Culp C.E., et al.* Natural history of untreated colonic polyps // *Gastroenterology* 1987;93:1009–1013.

65. *Sung J.J., Ng S.C., Chan F.K., et al.* An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening // *Gut* 2015;64:121–132.

66. *Tepes B., Stabuc B., Stefanovic M., et al.* Faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programme SVIT in Slovenia: pilot phase // *Eur J Cancer Prev* 2014;23:235–239.

67. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Colorectal cancer screening: Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // *Can Med Assoc J* 2001;165:206–208.

68. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // *Ann Intern Med* 2008;149:627–637.

69. *van Rossum L.G., van Rijn A.F., Laheij R.J., et al.* Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population // *Gastroenterology* 2008;135:82–90.

70. *Vanness D.J., Knudsen A.B., Lansdorp-Vogelaar I., et al.* Comparative economic evaluation of data from the ACRIN National CT Colonography Trial with three cancer intervention and surveillance modeling network microsimulations // *Radiology* 2011;261:487–498.

71. *von Karsa L., Patnick J., Segnan N.* European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition—Executive summary // *Endoscopy* 2012;44(Suppl 3):SE1–8.

72. *Weissfeld J.L., Schoen R.E., Pinsky P.F., et al.* Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial // *J Natl Cancer Inst* 2005;97:989–997.

73. *Whitlock E.P., Lin J.S., Liles E., et al.* Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann Intern Med* 2008;149:638–658.

74. *Wilschut J.A., Hol L., Dekker E., et al.* Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening // *Gastroenterology* 2011;141:1648–1655.

75. Wilson J.M., Jungner Y.G. Principles and practice of mass screening for disease // *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau* 1968;65:281–393.

76. Winawer S.J., Zauber A.G., Ho M.N., et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup // *N Engl J Med* 1993;329:1977–1981.

77. World Endoscopy Organization. WEO Colorectal Cancer Screening Committee. WEO/OMED, 2015.

78. Yeoh K.G., Chew L., Wang S.C. Cancer screening in Singapore, with particular reference to breast, cervical and colorectal cancer screening // *J Med Screen* 2006;13:S14–19.

79. Zauber A.G., Lansdorp-Vogelaar I., Knudsen A.B. et al. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening—Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals: a Decision Analysis of Colorectal Cancer Screening for the U.S. Preventive Services Task Force from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2009. 800 p.

80. Zauber A.G., Winawer S.J., O'Brien M.J., et al. Colonoscopic polypectomy and longterm prevention of colorectal-cancer deaths // *N Engl J Med* 2012;366:687–696.

81. Zorzi M., Fedeli U., Schievano E., et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test // *Gut*. 2015;64:784-790.

References:

1. Abdullaev M.Sh., Nurgaziev K.Sh., Zhylkaidarova A.Zh., Mansurova A.B. Pokazateli zaboлеваemosti i smertnosti raka pryamoj kishki, vyyavlenogo pri kolorektal'nom skringinge [Rates of incidence and mortality of colorectal cancer identified by colorectal screening]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Kazakh National Medical University]. 2016. №4. pp.38-42. [in Russian]

2. Abdullaev M.Sh., Nurgaziev K.Sh., Zhylkaidarova A.Zh., Mansurova A.B. Epidemiologicheskie aspekty kolorektal'nogo raka v Kazakhstane [Epidemiological aspects of colorectal cancer in Kazakhstan]. *Novosti khirurgii* [Surgery news]. 2017. T.25, №4. pp.394-403. [in Russian]

3. Granina N. «Sredi neskol'kikh tysyach rak naidut u odnogo» Pochemu v Rossii ne rabotaet sistema rannei diagnostiki onkozabolevanii [Among several thousand people will find cancer one time] [Internet]. <https://lenta.ru/articles/2017/06/29/skrining/> (accessed: 05.03.2019). [in Russian]

4. Onkologiya: Natsional'noe rukovodstvo [Oncology: National Guide] / pod red. V.I. Chissova, M.I. Davydova. – M.: GEOTAR-Media, 2008. – 1072 p. [in Russian]

5. Filimonov A.V., Zakharova N.A., Siverskaya Ya.V. Skringing kolorektal'nogo raka v Khanty-Mansiiskom avtonomnom okruge – Yugre [Screening for colorectal cancer in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug - Ugra]. *Zlokachestvennyye opukholi (XVI Rossiiskii onkologicheskii kongress)* [Malignant tumors (XVI Russian Oncological Congress)]. 2012. №12. pp.38-39. [in Russian]

6. Atkin W.S., Cook C.F., Cuzick J. et al. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1291-300.

7. Atkin W.S., Edwards R., Kralj-Hans I., et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1624-1633.

8. Benson V.S., Atkin W.S., Green J. et al. Toward standardizing and reporting colorectal cancer screening indicators on an international level: the International Colorectal Cancer Screening Network. *Int J Cancer*. 2012;130: 2961-2973.

9. Brenner H., Hoffmeister M., Birkner B., et al. Diagnostic performance of guaiac-based fecal occult blood test in routine screening: state-wide analysis from Bavaria, Germany. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:427-435.

10. Brenner H., Hoffmeister M., Stegmaier C., et al. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840 149 screening colonoscopies. *Gut* 2007;56:1585-1589.

11. Cancer Prevention Overview (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. 2018 Dec 21.

12. Choi K.S., Lee H.Y., Jun J.K. et al. Adherence to follow-up after a positive fecal occult blood test in an organized colorectal cancer screening program in Korea, 2004–2008. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1070–1077.

13. Church T.R., Wandell M., Lofton-Day C., et al. Prospective evaluation of methylated SEPT9 in plasma for detection of asymptomatic colorectal cancer. *Gut* 2014;63:317–325.

14. de Haan M.C., van Gelder R.E., Graser A., et al. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2011;21:1747–1763.

15. Fenocchi E., Martinez L., Tolve J., et al. Screening for colorectal cancer in Uruguay with an immunochemical faecal occult blood test. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15:384–390.

16. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893–2917.

17. Forman D., Bray F., Brewster D.H., et al. Cancer incidence in five continents. Vol X. *International Agency for Research on Cancer*, 2014. 490 p.

18. Ginsberg G.M., Lauer J.A., Zelle S., et al. Cost effectiveness of strategies to combat breast, cervical, and colorectal cancer in sub-Saharan Africa and South East Asia: mathematical modelling study. *BMJ* 2012;344:e614.

19. Ginsberg G.M., Lim S.S., Lauer J.A., et al. Prevention, screening and treatment of colorectal cancer: a global and regional generalized cost effectiveness analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2010;8:2.

20. GLOBOCAN. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Internet]. 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (date of the application: 05.03.2019).

21. Graser A, Melzer A, Lindner E, et al. Magnetic resonance colonography for the detection of colorectal

neoplasia in asymptomatic adults. *Gastroenterology* 2013;144:743–50.e2.

22. Guo C, Liu Q, Dai M. Colorectal cancer screening: situation and prospect. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2015 May;49(5):377-380.

23. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1541–1549.

24. Hol L., van Leerdam M.E., van Ballegooijen M., et al. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2010;59:62–68.

25. Hol L., Wilschut J.A., van Ballegooijen M. et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer*. 2009;100:1103-1110.

26. Holme O., Loberg M., Kalager M., et al. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:606–615.

27. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370:1287–1297.

28. International Agency for Research on Cancer. Handbook of cancer prevention: cervix cancer screening. Lyon: IARC Press, 2010. – 355 p.

29. Issa I.A., Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul 28;23(28):5086-5096.

30. Jordan V, Khan M, Prill D. Breast Cancer Screening: Why Can't Everyone Agree? *Prim Care*. 2019 Mar;46(1):97-115.

31. Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, et al. The NordICC Study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012;44:695–702.

32. Karsa LV, Lignini TA, Patnick J, et al. The dimensions of the CRC problem. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24:381–396.

33. Khuhaprema T, Sangrajrang S, Lalitwongsa S, et al. Organised colorectal cancer screening in Lampang Province, Thailand: preliminary results from a pilot implementation programme. *BMJ Open*. 2014; 4:e003671.

34. Kuntz KM, Lansdorp-Vogelaar I, Rutter CM, et al. A systematic comparison of microsimulation models of colorectal cancer: the role of assumptions about adenoma progression. *Med Decis Making*. 2011;31:530–539.

35. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev*. 2011;33:88–100.

36. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, et al. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:1412-1422.

37. Levi Z, Birkenfeld S, Vilkin A, et al. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer*. 2011;128: 2415-2424.

38. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B., et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008;58:130-160.

39. Lieberman D.A., Weiss D.G., Bond J.H., et al. Use of Colonoscopy to Screen Asymptomatic Adults for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2000;343:162-168.

40. Loomans-Kropp H.A., Umar A. Cancer prevention and screening: the next step in the era of precision medicine. *NPJ Precis Oncol*. 2019 Jan 28;3:3.

41. Lopez-Kostner F., Kronber U., Zarate A.J., et al. A screening program for colorectal cancer in Chilean subjects aged fifty years or more. *Rev Med Chil* 2012;140:281-286.

42. Moss S., Ancelle-Park R., Brenner H. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition-Evaluation and interpretation of screening outcomes. *Endoscopy* 2012;44:25.

43. Nanavaty P., Alvarez M.S., Alberts W.M. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications. *Cancer Control*. 2014 Jan;21(1):9-14.

44. Nishihara R., Wu K., Lochhead P., et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369:1095-1105.

45. Pickhardt P.J., Choi J.R., Hwang I., et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191–2200.

46. Pickhardt P.J., Hassan C., Halligan S., et al. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2011;259:393–405.

47. Pignone M., Saha S., Hoerger T., et al. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. *Preventive Services Task Force*. *Ann Intern Med* 2002;137:96-104.

48. Quintero E., Castells A., Bujanda L., et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366:697–706.

49. Rabeneck L. Horton S., Zauber A., et al. Colorectal cancer. In: Gelband H, Horton S, Jha P, et al, eds. *Disease control priorities in developing countries*. Washington DC: World Bank, 2015:Forthcoming. 292 p.

50. Saito H. Colorectal cancer screening using immunochemical faecal occult blood testing in Japan. *J Med Screen*. 2006;13:S6–7.

51. Sano Y., Byeon J.S., Li X.B. et al. Colorectal cancer screening of the general population in East Asia. *Dig Endosc*. 2016 Apr;28(3):243-249.

52. Saurin J.C. Screening for colorectal cancer in France: How to improve adhesion and participation? *Dig Liver Dis*. 2017 Mar;49(3):312-313.

53. Schoen R.E., Pinsky P.F., Weissfeld J.L., et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012;366:2345–2357.

54. Schoenfeld P., Cash B., Flood A., et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*. 2005;352:2061–2068.

55. Scott R.G., Edwards J.T., Fritschi L., et al. Community-based screening by colonoscopy or computed tomographic colonography in asymptomatic average-risk subjects. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1145–1151.
56. Segnan N., Armaroli P., Bonelli L., et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial - SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1310–1322.
57. Segnan N, Senore C, Andreoni B. et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007;132:2304–2312.
58. Shim J.I., Kim Y., Han M.A., et al. Results of colorectal cancer screening of the national cancer screening program in Korea, 2008. *Cancer Res Treat* 2010;42:191–198.
59. Shin H.Y., Suh M., Park B., et al. Perceptions of colorectal cancer screening and recommendation behaviors among physicians in Korea. *BMC Cancer.* 2017 Dec 16;17(1):860.
60. Smith R.A., Andrews K.S., Brooks D., Fedewa S.A., Manassaram-Baptiste D., Saslow D., Brawley O.W., Wender RC. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):100-121.
61. Spada C., Hassan C., Barbaro B., et al. Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial. *Gut.* 2015;64:272–281.
62. Steele R.J. Colorectal cancer screening. *Br J Surg.* 2014 Oct;101(11):1338-1340.
63. Stoop E.M., de Haan M.C., de Wijkerslooth T.R., et al. Participation and yield of colonoscopy versus non-cathartic CT colonography in population-based screening for colorectal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:55–64.
64. Stryker S.J., Wolff B.G., Culp C.E., et al. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93:1009–1013.
65. Sung J.J., Ng S.C., Chan F.K., et al. An updated Asia Pacific Consensus Recommendations on colorectal cancer screening. *Gut.* 2015;64:121–132.
66. Tepes B., Stabuc B., Stefanovic M., et al. Faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programme SVIT in Slovenia: pilot phase. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:235–239.
67. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Colorectal cancer screening: Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *Can Med Assoc J.* 2001;165:206–208.
68. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2008;149:627–637.
69. van Rossum L.G., van Rijn A.F., Laheij R.J., et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology.* 2008;135:82–90.
70. Vanness D.J., Knudsen A.B., Lansdorp-Vogelaar I., et al. Comparative economic evaluation of data from the ACRIN National CT Colonography Trial with three cancer intervention and surveillance modeling network microsimulations. *Radiology.* 2011;261:487–498.
71. von Karsa L., Patnick J., Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition—Executive summary. *Endoscopy.* 2012;44(Suppl 3):SE1–8.
72. Weissfeld J.L., Schoen R.E., Pinsky P.F., et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:989–997.
73. Whitlock E.P., Lin J.S., Liles E., et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:638–658.
74. Wilschut J.A., Hol L., Dekker E., et al. Cost-effectiveness analysis of a quantitative immunochemical test for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2011;141:1648–1655.
75. Wilson J.M., Jungner Y.G. Principles and practice of mass screening for disease. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau* 1968; 65:281–393.
76. Winawer S.J., Zauber A.G., Ho M.N., et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329:1977–1981.
77. World Endoscopy Organization. WEO Colorectal Cancer Screening Committee. WEO/OMED, 2015.
78. Yeoh K.G., Chew L., Wang S.C. Cancer screening in Singapore, with particular reference to breast, cervical and colorectal cancer screening. *J Med Screen* 2006;13:S14–19.
79. Zauber A.G., Lansdorp-Vogelaar I., Knudsen A.B. et al. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening – Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals: a Decision Analysis of Colorectal Cancer Screening for the U.S. Preventive Services Task Force from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2009.
80. Zauber A.G., Winawer S.J., O'Brien M.J., et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366:687–696.
81. Zorzi M., Fedeli U., Schievano E., et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut.* 2015; 64: 784-790.

Контактная информация:

Жолмурзаева Раушан Сайлауовна – PhD докторант 1-го года обучения по специальности «6D110200» - Общественное здравоохранение, Казахский медицинский институт непрерывного образования.

Почтовый адрес: 050000, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Сатпаева, д. 90/43, кв. 109.

e-mail: msraushan1805@mail.ru

Телефон: 8 701 9981166

Получена: 17 ноября 2018 / Принята: 25 декабря 2018 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 616-006.55-441

ФОРМИРОВАНИЕ ОЧАГОВ P53 СВЯЗАННОГО БЕЛКА 1 В ОПУХОЛЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: АКТИВАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ В ТЕЧЕНИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Жанна У. Козыкенова¹, <http://orcid.org/0000-0001-7420-2279>

Бекболат А. Жетписбаев¹, <http://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

Галия Т. Нурмадиева, <http://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Найля М. Уразалина, Лаура А. Ибрагимова

¹ Кафедра патологической физиологии им.Т.А. Назаровой,
НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Введение: К настоящему времени достигнуты большие успехи в изучении молекулярно-клеточных механизмов канцерогенеза, установлении роли онкогенов и антионкогенов в развитии опухолей различной локализации, в том числе и РЩЖ. Подавляющее число доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы развивается из фолликулярного эпителия, которые имеют разную степень дифференцировки, разные морфогенетические и биохимические особенности, клиническое течение и прогноз.

Цель: проведение поиска научной информации по активации генетической нестабильности в течении канцерогенеза щитовидной железы.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился на базе Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), с помощью специализированной поисковой системы Google Scholar и в электронной научной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила 13 лет: с 2004 по 2017 годы. Использовались следующие ключевые запросы: adenoma, oncocytes, expression, thyroid, 53BP1. *Критерии включения:* публикации, находящиеся в полнотекстовом доступе; статьи на английском, русском языках, проведенные исследования на территории ближнего и дальнего зарубежья. *Критерии исключения:* статьи, описывающие единичные случаи; статьи, опубликованные ранее 1991 года; резюме докладов. Было всего найдено источников 1533, из которых для последующего анализа отобраны 75.

Результаты поиска: Анализ литературных данных показал, что фолликулярная аденома (ФА) является наиболее часто встречающейся формой опухоли ЩЖ и встречается у 4-7% взрослого населения [12]. ФА развивается как в интактном органе, так и на фоне каких-либо патологических изменений, прежде всего узлового зоба и хронического аутоиммунного тиреоидита [49]. Один из самых сложных аспектов изучения Гюртле-клеточных опухолей - определить, является ли поражение доброкачественным или злокачественным. Первоначально считали, что клетка Гюртле является результатом старческих изменений в щитовидно-фолликулярно-эпителиальной клетке, потому что клетки Гюртле чаще встречаются у пожилых лиц. Скорее всего, это предположение недалеко от истины. Клетки Гюртле менее активны, чем фолликулярные клетки, выработка ими тиреоглобулина ограничено. В тоже время они демонстрируют высокий уровень окислительных ферментов [41]. Многочисленные исследования показали, что все формы неоплазии щитовидной железы, скорее всего, имеют онкоцитарный компонент. В частности, Trovisco V et al. (2004) было установлено, что мутации BRAF FV600E обнаруживаются во многих РТСс обычного типа, и в онкоцитарных вариантах РТС, в то время как в онкоцитарных фолликулярных вариантах папиллярного рака эта аномалия не выявляется [65,66].

Обсуждение результатов поиска: Для совершенствования прогнозирования онкоцитарных фолликулярных аденом щитовидной железы наряду с традиционными методами необходимо включить методы молекулярной генетики, так как, создают возможности для диагностики болезней на уровне изменённой структуры ДНК, позволяют выяснять локализацию наследственных нарушений. Молекулярно-генетические методы могут выявить мутации, связанные с заменой даже одного/единственного основания.

Ключевые слова: аденома, онкоциты, экспрессия, щитовидная железа.

Summary

FORMATION OF FOCI OF P53 BOUND PROTEIN 1 IN THYROID TUMORS: ACTIVATION OF GENETIC INSTABILITY DURING THYROID CARCINOGENESIS. LITERATURE REVIEW

Zhanna U. Kozykenova¹, <http://orcid.org/0000-0001-7420-2279>

Bekbolat A.Zhetpisbaev¹, <http://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

Galiya T. Nurmadieva, <http://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Nailya M. Urazalina, Laura A. Ibraqimova

¹ The Department of Pathological physiology named after T.A. Nazarova,
Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction: In our days big successes have been reached in studying of molecular–cellular mechanisms in carcinogenesis, establishing the role of oncogenes and antioncogenes in the development of tumors with various localization, including thyroid cancer. The vast majority of benign and malignant tumors of the thyroid gland develops from the follicular epithelium, which have different degrees of differentiation, different morphogenetic and biochemical features, clinical course and prognosis.

Objective: to conduct a search for scientific information on the activation of genetic instability in the course of thyroid carcinogenesis.

Search strategy: The search for sources was carried out on the basis of Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), using the specialized search engine Google Scholar and in the electronic scientific library CyberLeninka. Search depth was 13 years: from 2004 till 2017. The following key queries were used: adenoma, oncocytes, expression, thyroid, 53BP1. Inclusion criteria: publications that are in full-text access; articles in English, Russian, studies conducted in the near and far abroad. Exclusion criteria: articles describing isolated cases; articles published before 1991; summary of reports. A total of 1533 sources were found, of which 75 were selected for further analysis.

Search results: Analysis of the literature data showed that follicular adenoma (FA) is the most common form of thyroid tumors and occurs in 4-7% of the adult population [12]. FA develops both in the intact organ and on the background of any pathological changes, especially nodular goiter and chronic autoimmune thyroiditis [49]. One of the most difficult aspects of studying Hurthle's cell tumors is to determine whether the lesion is benign or malignant. Initially, it was believed that Hurthle's cell is the result of senile changes in the thyroid follicular-epithelial cell, because Hurthle's cells are more common in the elderly. Most likely, this assumption is not far from the truth. Hurthle's cells are less active than follicular cells, their production of thyroglobulin is limited. At the same time, they demonstrate a high level of oxidative enzymes [41]. Numerous studies have shown that all forms of thyroid neoplasia are likely to have an oncocytic component. In particular, Trovisco V et al. (2004) it was found that BRAF FV600E mutations are found in many common types of PTCs and in oncocyte variants of PTC, while this anomaly is not detected in oncocytic follicular variants of papillary cancer [65,66].

Discussion of the search results: For prognosis improving of oncocyte follicular adenomas of the thyroid glands with traditional methods, it is necessary to include molecular genetics methods, create possibilities to diagnose diseases at the level of altered DNA structure, allow to determine localization of hereditary disorders. Molecular genetic methods can identify mutations which connected associated even with the replacement of one / single basis.

Key words: adenoma, oncocytes, expression, thyroid gland.

Түйіндеме

ҚАЛҚАНША БЕЗІ ІСІКТЕРІНДЕ P53-БАЙЛАНЫСТЫРУШЫ НӘРУЫЗ 1 ОШАҚТАРЫНЫҢ ҚАЛЫПТАСУЫ: ҚАЛҚАНША БЕЗІ КАНЦЕРОГЕНЕЗІНДЕ ГЕНОМДЫ ТҰРАҚСЫЗДЫҚТЫҢ БЕЛСЕНДІЛІГІ. ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ

Жанна У. Козыкенова ¹, <http://orcid.org/0000-0001-7420-2279>

Бекболат А. Жетписбаев ¹, <http://orcid.org/0000-0002-8903-8560>

Галия Т. Нурмадиева ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8720-349X>

Найля М. Уразалина ¹, **Лаура А. Ибрагимова** ¹

¹ Т.А. Назарова атындағы патологиялық физиология кафедрасы,
КеАҚ «Семей медицина университеті»,
Семей қ, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Қазіргі таңда канцерогенездің молекулярлық-жасушалық механизмдерін зерттеуде үлкен қадамдар жасалды, әртүрлі локализациялық ісіктердің онкогендер мен антионкогендердің, оның ішінде қалқанша безінің қатерлі ісігінің дамытудағы рөлі анықталды. Қалқанша безінің ісігі мен қатерлі ісіктерінің басым көпшілігі әр-түрлі дәрежелі дифференциациялық, морфогенетикалық және биохимиялық ерекшеліктері, клиникалық ағымы және болжауы фолликулярлық эпителийден дамиды.

Мақсаты: Қалқанша безінің канцерогенезінде генетикалық тұрақсыздықты белсендіру туралы ғылыми ақпараттарды іздестіруді жүргізу.

Іздеу стратегиясы: Дерек көздерін іздестіру PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) негізінде жүргізілді, арнайы Google Scholar іздеу жүйесі және CyberLeninka электрондық ғылыми кітапханасы арқылы жүзеге асырылды. Іздеу тереңдігі 13 жыл болды: 2004 жылдан 2017 жылға дейін. PubMed-те мынадай негізгі түйінде сөздер қолданылды: adenoma, oncocytes, expression, thyroid, 53BP1. *Қосу критерийлері:* толық мәтінді қол жетімді жарияланымдар; жақын және алыс шет елдерде жүргізілген зерттемелер бойынша ағылшын, орыс тілдеріндегі мақалалар. *Алу өлшемдері:* жалғыз жағдайларды сипаттайтын мақалалар; 1991 жылға дейін жарияланған мақалалар; есептер жиынтығы. Барлығы 1533 дерек көзі анықталды, олардың 75-і талдау үшін алынды.

Іздеу нәтижелері: Әдеби деректерді талдау бойынша фолликулярлық аденома (ФА) қалқанша безі ісіктерінің ең таралған түрі және ересек тұрғындардың 4-7% -ында кездесетіндігін көрсетті [12]. Фолликулярлық аденома интакты мүшелерде, кез-келген патологиялық өзгерістерде, әсіресе түйнді зобта және созылмалы аутоиммунды тиреоидиттің фонында дамиды [49]. Гюртле-жасушалық ісіктерін зерттеудің ең күрделі аспектілерінің бірі - зақымданудың қатерлі ісік немесе қатерлі емес екендігін анықтау.

Бастапқыда, Гюртле жасушасы қалқанша безінің фолликулярлық-эпителий жасушасындағы қартаю өзгерістерінің нәтижесі деп есептелді, себебі Гюртле жасушалары қарттарда жиі кездеседі. Бәлкім, бұл болжам ақиқаттан алыс емес. Гюртле жасушалары фолликулярлық жасушалардан гөрі белсенді емес, себебі, оларда триоглобулиннің өндірілуі шектелген. Сонымен қатар, олар тотығу ферменттерінің жоғары деңгейін көрсетеді [41].

Көптеген зерттемелер бойынша қалқанша безі неоплазияларының барлық түрлері онкоцитикалық компоненттерге ие екендігін көрсетті. Атап айтқанда, Trovisco V et al. (2004 ж.) BRAF FV600E мутациясы PTCs көптеген қарапайым түрлерінде және PTC-ның онкоцитарлық түрлерінде табылғанымен, бұл аномалия папиллярлы онкоцитарлы фолликулярлық түрлерінде анықталмаған [65,66].

Іздеу нәтижелерін талқылау: Қалқанша безінің онкоцитарлық фолликулярлы аденомасын болжауды жақсарту үшін дәстүрлі әдістермен бірге молекулярлық генетика әдістерін қосу қажет, себебі олар өзгертілген ДНҚ құрылымының деңгейінде ауруларды диагностикалауға, тұқымқуалаушылық бұзылулардың локализациясын анықтауға мүмкіндік береді. Молекулалық генетикалық әдістер тіпті бір/ жалғыз құрылымын ауыстыруымен байланысты мутацияны анықтай алады.

Түйінді сөздер: аденома, онкоциттер, экспрессия, қалқанша без.

Библиографическая ссылка:

Козыкенова Ж.У., Жетписбаев Б.А., Нурмадиева Г.Т., Уразалина Н.М., Ибрагимова Л.А. Формирование очагов P53 связанного белка 1 в опухолях щитовидной железы: активация генетической нестабильности в течении канцерогенеза щитовидной железы. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 25-37.

Kozykenova Zh.U., Zhetpisbaev B.A., Nurmadieva G.T., Urazalina N.M., Ibraqimova L.A. Formation of foci of P53 bound protein 1 in thyroid tumors: activation of genetic instability during thyroid carcinogenesis. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 25-37.

Козыкенова Ж.У., Жетписбаев Б.А., Нурмадиева Г.Т., Уразалина Н.М., Ибрагимова Л.А. Қалқанша безі ісіктерінде р53-байланыстырушы нәруыз 1 ошақтарының қалыптасуы: қалқанша безі канцерогенезінде геномды тұрақсыздықтың белсенділігі. Әдебиеттерді шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 25-37.

Введение

К настоящему времени достигнуты большие успехи в изучении молекулярно-клеточных механизмов канцерогенеза, установлении роли онкогенов и антионкогенов в развитии опухолей различной локализации, в том числе и РЩЖ. Подавляющее число доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы развивается из фолликулярного эпителия, которые имеют разную степень дифференцировки, разные морфогенетические и биохимические особенности, клиническое течение и прогноз.

В реакции ДНК на повреждение (DDR) стал важным фактором в подавлении опухолевого процесса. Например, аномальные или неправильные DDR могут привести к геномной нестабильности в клетках, ведущих к злокачественности [69-70]. 53BP1 принадлежит к семейству эволюционно родственных белков DDR в С-конце белка BRCA1 домена [35,45].

Развитие рака может быть вызвано накоплением генетических изменений и нарушений двойной цепи ДНК, которые могут вызвать нестабильность генома. 53BP1 является ядерным белком, который быстро локализуется в участках ДНК двухнитевых разрывов и активирует р53 вместе с другими киназами, который играет ключевую роль в DDRs, включая задержки клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза [50,55,68].

Цель: проведение поиска научной информации по активации генетической нестабильности в течений канцерогенеза щитовидной железы.

Стратегия поиска: Поиск источников проводился на базе Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), с помощью специализированной поисковой системы Google Scholar и в электронной научной библиотеке CyberLeninka. Глубина поиска составила 13 лет: с 2004 по 2017 годы. Использовались следующие ключевые запросы: adenoma, oncocytes, expression, thyroid, 53BP1. **Критерии включения:** публикации, находящиеся в полнотекстовом доступе; статьи на английском, русском языках, проведенные исследования на территории ближнего и дальнего зарубежья. **Критерии исключения:** статьи, описывающие единичные случаи; статьи, опубликованные ранее 1991 года; резюме докладов. Было всего найдено источников 1533, из которых для последующего анализа отобраны 75.

Результаты поиска

Анализ литературных данных показал, что фолликулярная аденома (ФА) является наиболее часто встречающейся формой опухоли ЩЖ и встречается у 4-7% взрослого населения [12]. Один из самых сложных аспектов изучения Гюртле-клеточных опухолей – определить, является ли поражение доброкачественным или злокачественным. Первоначально считали, что клетка Гюртле является результатом старческих изменений в

щитовидно-фолликулярно-эпителиальной клетке, потому что клетки Гюртле чаще встречаются у пожилых лиц. Скорее всего, это предположение недалеко от истины. Клетки Гюртле менее активны, чем фолликулярные клетки, выработка ими тиреоглобулина ограничено. В тоже время они демонстрируют высокий уровень окислительных ферментов [41]. Многочисленные исследования показали, что все формы неоплазии щитовидной железы, скорее всего, имеют онкоцитарный компонент. В частности, Trovisco V et al. (2004) было установлено, что мутации BRAF FV600E обнаруживаются во многих PTCs обычного типа, и в онкоцитарных вариантах PTC, в то время как в онкоцитарных фолликулярных вариантах папиллярного рака эта аномалия не выявляется [65,66].

Обсуждение результатов поиска

Для совершенствования прогнозирования онкоцитарных фолликулярных аденом щитовидной железы наряду с традиционными методами необходимо включить методы молекулярной генетики, так как, создают возможности для диагностики болезней на уровне изменённой структуры ДНК, позволяют выяснять локализацию наследственных нарушений. Молекулярно-генетические методы могут выявить мутации, связанные с заменой даже одного/единственного основания.

Понятие узловой зоб в тиреопатологии является клиническим и в какой-то степени собирательным, поскольку узловые формы зоба представляют собой разнообразную по своему составу группу, которая включает в себя как опухолевые, так и неопухолевые образования, формирующиеся на фоне различного функционального состояния ЩЖ [19]. Узлы могут появляться в неизменной ЩЖ или на фоне диффузного зоба, могут быть одиночными или множественными [56]. Каждый их узлов в многоузловом зобе может стать клинически значимым по показателям роста, размера и функциональным характеристикам [11].

Узловые поражения щитовидной железы (ЩЖ) выявляются у 3 % населения, но лишь в 1% случаев являются проявлением рака щитовидной железы (РЩЖ) [16]. В последнее десятилетие многие авторы отмечают количественное увеличение аденом в структуре узловых образований ЩЖ. Одновременно приводятся данные и о качественных изменениях: увеличение числа больных с множественными аденомами, а также с сочетанной патологией – аденомы с узловым коллоидным зобом, аутоиммунным тиреоидитом и раком ЩЖ. Обращает на себя внимание устойчивая динамика роста патологии щитовидной железы у беременных [3,10].

Всё большее число пациентов с фолликулярной неоплазией (ФН) ЩЖ обращаются к хирургу на доклинических стадиях заболевания, когда новообразование занимает незначительную часть доли железы [1].

Развитию аденомы щитовидной железы способствуют неадекватная реакция на активность гипотиза, сбои в работе вегетативной системы, гормональный дисбаланс, генетическая предрасположенность, работа на вредном

производстве, экологические факторы. Показано, что среди населения, проживающего в районе размещения предприятий цветной металлургии, заболеваемость тиреоидной патологией почти в 2,5 раза превышает заболеваемость на остальной территории города, что, возможно, является следствием загрязнения окружающей среды отходами производства, в частности тяжелыми металлами, являющимися, по-видимому, струмогенными факторами [4]. Результаты ультразвукового и аутопсийных исследований показали, что распространенность узловых поражений щитовидной железы значительно выше и составляет, по отдельным данным, около 50 %, особенно в возрасте старше 50 лет. У женщин узлы в щитовидной железе выявляются в 2–4 раза чаще, при этом заболеваемость прямо пропорциональна возрасту. Только около 10 % узлов сопровождаются клинической симптоматикой. При изучении возрастной морфологии щитовидных желез у людей, проживающих в эндемичных по зобу регионах, узлы обнаруживаются только у 4,2 % обследованных лиц в возрасте 30–50 лет. В районах с тяжелой эндемией данный показатель достигает 49,5 % [20,21]. По данным Л.А. Тимофеевой [24] автономная аденома наиболее часто встречается среди населения, постоянно проживающего в кремниевом биогеохимическом субрегионе, в котором обнаруживаются умеренный недостаток йода и высокая концентрация кремнезема в почвах (99,6%), растворенной кремниевой кислоты в природных водах (до 26,5 мг/л) и кремния в виде биолитов в растениях (до 2,0 вес %). В последние годы лет благодаря большому числу экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований была выявлена эссенциальность Se в физиологии и патологии щитовидной железы [29]. Выделяют несколько гистологических вариантов фолликулярной аденомы (ФА) ЩЖ: микро-, нормо- и макрофолликулярную [18]. Также описаны солидно-трабекулярная, а также некоторые редкие формы этой опухоли (Гюртлеклеточная из клеток Ашкенази, атипическая, токсическая, светлоклеточная, из С-клеток, аденолипома, аденохондрома). Исследователями приводятся редкие наблюдения не эпителиальных доброкачественных опухолей ЩЖ: соединительнотканые (фибромы, ангиомы, лимфомы) и нейрогенные (невриномы, параганглиомы) [23]. Папиллярные аденомы не выделяют в отдельную группу аденом и расценивают как папиллярную форму рака ЩЖ [26]. За счет описанных изменений ядра выглядят как притертые часовые стекла (отчетливые контуры ядерной мембраны и прозрачность внутреннего содержимого вследствие распыления хроматина) [2].

В настоящее время остается справедливым заключение о том, что в щитовидной железе сложно провести различие между гиперпластическими и неопластическими состояниями, а также между доброкачественными и злокачественными опухолями [9]. Определение характера фолликулярной неоплазии является сложнейшей диагностической проблемой, прежде всего для морфолога. Трудности столь велики, что такой признанный специалист в этой области как

Baloch Z.W. [31] называют фолликулярные поражения щитовидной железы «погибелью (проклятием) для патолога» и «серой зоной цитологии при тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ)». Происходит это потому, что тиреоциты фолликулярных аденом и гиперпластических узлов по морфологическим характеристикам неотличимы от клеток фолликулярной карциномы, и дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли возможно лишь по экспансии в окружающие ткани или инвазии в сосуды [30]. Фолликулярный вариант папиллярного рака - ранее относился к фолликулярным ракам [5,6]. Опухоль состоит из фолликулов (микро- или макрофолликулов или содержит оба их типа), клетки которых обладают особенностями, характерными для папиллярного рака, в частности метастазированием в шейные лимфоузлы, причем метастазы имеют папиллярное строение. Некоторые исследователи также отмечают, что клиническое течение этого вида карциномы обычно сходно с клиникой классического папиллярного рака. Иногда же они проявляют черты, присущие как фолликулярным, так и папиллярным опухолям и тогда их называют - гибридные опухоли [32,33]. Тонкоигольная аспирационная биопсия не может различать клетки аденомы и карциномы Гюртле, потому что эти различия зависят от демонстрации капсульной и/или сосудистой инвазии гистопатологического исследования. Поэтому только цитопатолог может поставить диагноз поражения клетки Гюртле опухоли [15].

Фолликулярный вариант медуллярной карциномы - крайне редкая опухоль, продуцирующая кальцитонин. Наличие фолликулярных структур в медуллярной карциноме может быть объяснено захватом соседних фолликулов инвазивной медуллярной карциномой, однако не исключается и истинная фолликулярная дифференцировка С-клеточной опухоли [7].

Фолликулярная неоплазия (ФН) - это группа новообразований, цитологическая картина которых характеризуется преобладанием в пунктате фолликулярных структур с полиморфизмом или без него. Частота встречаемости фолликулярной неоплазии, по данным ТАБ, составляет 10-15% среди всех узловых образований ЩЖ. В подавляющем большинстве случаев речь идет о доброкачественных образованиях. Тем не менее, примерно в 1 из 10-15 случаев ФН оказывается высокодифференцированным фолликулярным раком [25]. Фолликулярная аденома (ФА) является наиболее часто встречающейся формой опухоли ЩЖ и встречается у 4-7% взрослого населения [12]. Обращает на себя внимание устойчивая динамика роста патологии щитовидной железы у беременных [8]. ФА развивается как в интактном органе, так и на фоне каких-либо патологических изменений, прежде всего узлового зоба и хронического аутоиммунного тиреоидита [48]. Как правило, ФА имеет тенденцию к медленному росту внутри капсулы в течение многих лет. Со временем развивается фиброзная капсула, и аденома становится более плотной по сравнению с тканью железы. В редких случаях возникшее в опухолевом узле спонтанное кровоизлияние может вызвать увеличение размеров узла, местную

болезненность и напряжение [17]. Вероятность малигнизации ФА одинакова у женщин и мужчин. Вероятность малигнизации достоверно выше при размерах узла больше 3 см в диаметре [22]. Фолликулярная аденома щитовидной железы может через некоторое время обрести токсическую форму со всеми ее последствиями. Токсическая аденома составляет около 1% от всех фолликулярных аденом [13]. Они могут быть одиночными и множественными, чаще имеют нормо- или микрофолликулярное строение.

Наибольший интерес представляют новообразования Гюртле-клеток. В частности, существует мнение, что узелки клеток Гюртле при тиреоидите могут быть расценены и как метастатические, так и как неопластические [39]. К онкоцитарной патологии относят доброкачественные (аденомы клеток Гюртле, опухоли гранулированных клеток) и злокачественные (карцинома клеток Гюртле) новообразования, варианты папиллярного рака щитовидной железы, а также онкоцитарный вариант медуллярного рака. Многочисленные споры вызывали новообразования клеток Гюртле в плане отнесения их к доброкачественным или злокачественным опухолям, поскольку единого мнения на этот счет долгое время не существовало.

Работы некоторых исследователей указывали, что более 80% опухолей, развившихся из клеток Гюртле являются доброкачественными, причем особенно это относилось к аденоматозным узлам. Другие авторы утверждали, что все новообразования клеток Гюртле являются злокачественными [34,36]. Однако впоследствии выяснилось, что доброкачественные новообразования Гюртле-клеток имели выраженную тенденцию к малигнизации, существуют новообразования клеток Гюртле, которые имеют как доброкачественную, так и злокачественную природу [33,40].

Достаточно редко выявлялись опухоли клеток Гюртле в сочетании с анапластическими карциномами. Эта ассоциация привела к предположению, что новообразования клетки Гюртле могут вести себя аналогично папиллярному и фолликулярному раку с низкой степенью дифференцировки, то есть они могут превращаться в полноценные злокачественные новообразования. Частота таких случаев неизвестна, и такая трансформация чаще наблюдается в периоды рецидива и метастазирования, чем в первичных опухолях [43].

p53-связанный белок 1 (53BP1) принадлежит к семейству эволюционно сохраненных DDR белков и является транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл и выполняющим функцию подавления образования злокачественных опухолей. Ген этого белка в норме относится к антионкогенам и локализован в 17 хромосоме в положении p13. Он состоит из 11 экзонов, охватывающих 16-20 kb ДНК. Белковый продукт данного гена включает 392 аминокислотных остатка. Он образует тетрамерный комплекс, способный узнавать специфическую последовательность ДНК и регулировать транскрипцию ряда генов, имеющих в своём промоторе p53-респонсивный элемент [27].

Функция p53 связана с базовыми механизмами распознавания и проведения сигналов внутри клетки, регуляцией клеточного деления и клеточной смерти, репарацией генома, координацией метаболических процессов, регуляцией взаимодействий между клетками. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, причем долгое время считалось, что для нормальной дифференцировки клеток и развития организма он не нужен, и его активность проявляется только в ответ на отклонения от нормы при повреждениях генетического аппарата. Однако новейшими исследованиями показано, что в повседневной жизнедеятельности этот белок модулирует обмен веществ, влияет на интенсивность белкового синтеза, повышает активность антиоксидантной защиты и процессов детоксикации, регулирует процесс репарации неделящихся клеток и стимулирует репродуктивные функции организма, а также функционирует в эмбрионах, защищая их от дефектов развития [27].

Активизацию p53 вызывают два вида стимулов: сигналы о неблагоприятном состоянии клетки (стрессовом состоянии), или факторы, которые могут привести к повреждениям генетического аппарата. При этом обеспечивается координированная коррекция этих процессов, определяя дальнейшее судьбу клеток. Молекулы 53BP1 локализуются по бокам двойных разрывов ДНК (DSBs) и быстро формируют белковые очаги, поэтому их присутствие может быть рассмотрено как цитологический маркер для эндогенной генетической нестабильности [58].

Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале - запуск апоптоза. Данное представление подтверждается тем фактом, что потеря функции белка p53 может быть установлена приблизительно в 50% случаев злокачественных опухолей человека [71].

Таким образом, p53 - фактор, который запускает транскрипцию группы генов и который активируется при накоплении повреждений ДНК. Биологическая роль протеина заключается в обеспечении стабильности генома и генетической однородности клеток в целостном организме. Неполноценный ответ на повреждения ДНК (DDR) может привести к генетической нестабильности (GIN) и ведет к трансформации в рак. И наоборот, генетическая нестабильность может инициироваться неполноценной ДНК, что также приведет к развитию злокачественной опухоли.

Козыкенова Ж.У. и соавт [14] показали, что экспрессия 53BP1 в иммунофлуоресцентном (ИФ) анализе показывает различные образцы экспрессии гена, которые отличаются различной злокачественной активностью ткани. NF (ядерные фокусы) экспрессии 53BP1 эпизодически показывает возникновение реакции на повреждения ДНК в раковых клетках. Присутствие эпизодических DDR (ответ на повреждение ДНК белков) для эпизодической DSB (двунитчатый разрыв ДНК) является одним из биологически будущих показателей для GIN (сравнительная геномная гибридизация).

Функция p53, таким образом, обеспечивает генетическую стабильность, генетическую однородность

соматических клеток. Протеин p53 является фактором транскрипции и наиболее частые мутации, которые связаны с развитием рака, касаются домена, который связывается с ДНК. Потеря одной аллели с точечной мутацией в остающейся аллели наиболее характерны для инактивации p53 [28].

Разнообразные условия меняют способность p53 вступать в кооперацию и функционально взаимодействовать с множеством других белков, хотя не всегда понятно, насколько существенное влияние оказывает то или иное действие на реализацию его функций, тем более, что это во многом зависит от типа клетки. Множество белков, взаимодействуя с p53, вносят ковалентные модификации в его структуру. К таким белкам относятся белки, осуществляющие связывание с SUMO и NEDD8, несколько протеинфосфатаз, более тридцати различных протеинкиназ, несколько убиквитиновых лигаз и белков, регулирующих взаимодействие p53 с E3 лигазами, ряд ацетилтрансфераз и деацетилирующих ферментов, несколько метилаз [27].

Влияние протеина P53 может быть не только положительным. Новейшими исследованиями было показано отрицательное значение p53 в развитии патологий. Хронические стрессы и локальные воспалительные процессы постоянно стимулируют p53, вызывая апоптоз отдельных клеток и выброс ими активных форм кислорода. В свою очередь, этот дополнительный стресс приводит к запуску дальнейших патологических процессов. Тем самым чрезмерная работа p53 осложняет течение болезни.

В последнее время активно развивается концепция, согласно которой мутантный p53 обладает негативным доминантным ингибирующим действием по отношению к нормальному p53. Было показано, что мыши, экспрессирующие мутантный p53, имеют более агрессивные и метастазирующие опухоли, чем мыши, лишённые p53 или обладающие нормальным p53 [54].

Пациенты с врожденной миссенс - мутацией p53, приводящей к экспрессии мутантного белка, приобретают рак значительно быстрее, чем пациенты без экспрессии белка p53 [52]. Мутации гена p53 присутствуют приблизительно в половине опухолей человека. Существуют так называемые «горячие точки» мутирования гена p53, часто встречаемые в различных случаях онкологических заболеваний человека. Наиболее часто встречаются точечные мутации гена в районе, соответствующем центральному ДНК-связывающему домену белка p53. Такие мутации, как правило, разрушают взаимодействие белка p53 с ДНК, тем самым, предотвращая активацию транскрипции p53-зависимых генов [51].

Белок MDM₂ регулирует стабильность и активность белка p53. При чрезмерной экспрессии он связывается с p53, ингибируя его противоопухолевую активность и способствуя тем самым развитию злокачественного новообразования. Клеточный белок MDM₂ связывает своим N-концом (первые -110 а.о.) N-конец p53 (-15-29 а.о.) и, тем самым, препятствует регуляции p53-зависимой транскрипции, т.е. негативной регуляции клеточного цикла [61]. Принята точка зрения о том, что амплификация гена MDM₂ возникает в человеческих

опухолях на стадии прогрессии. У трансгенных мышей, содержащих несколько копий гена MDM₂ под своим собственным промотором, наблюдается четырехкратное повышение экспрессии мРНК MDM₂ во многих тканях и ускоренное развитие опухолей [46].

Таким образом, в зависимости от тяжести повреждения протеин p-53 может действовать как фактор, способствующий выживанию, или наоборот. В условиях умеренного повреждения ДНК p-53-негативный регулятор, белок MDM₂, вызывает деградацию HIPK₂. В свою очередь, тяжелое повреждение ДНК приводит к снижению уровня MDM₂, позволяя стабильному HIPK₂ фосфорилировать p-53 в S46-позиции с последующей смертью клетки [59]. Результаты этих исследований позволяют обозначить белок MDM₂ как определяющий судьбу клетки и регулируемый p-53 [62].

В клетках существуют особые белки, получившие название gas-онкогенов (H-gas, или p21, K-gas и N-gas). Существует и противоположный механизм, уравновешивающий эффект онкогенов, в котором основная роль принадлежит генам-супрессорам опухолевой прогрессии. В частности, гены Rb (ретинобластомы) и p53 ответственны за контроль над прогрессированием клеточной пролиферации, ген Rb расположен на хромосоме 13q14. Снижение и/или исчезновение Rb-белка ведет к развитию опухолей. Важнейшим антионкогеном является ген, кодирующий белок p53. Этот ядерный фосфопротеин играет одну из ведущих ролей в регуляторном контроле нормальной клеточной пролиферации, предохраняя клетки щитовидной железы от накопления геномных мутаций.

Антионкогенами, регулирующими активность циклина D1 и участвующими в процессе канцерогенеза в щитовидной железе, являются TP53, p15 (INK4b), p16 (INK4a) [48,73]. Мутации антионкогена TP53, кодирующего p53, достаточно часто встречаются в опухолях человека. Роль этого белка заключается в остановке, клеточного цикла деления в фазе G1, что позволяет восстановить поврежденную ДНК. Если же повреждения генома необратимы, то запускается процесс апоптоза клетки. Большинство участков поврежденной ДНК восстанавливается, однако процесс восстановления приводит к нарушению геномной структуры, которая может проявляться в виде индуцированной мутации и перегруппировки хроматина и вызвать развитие опухоли [53,57,60].

В нормальной тиреоидной ткани и при аденомах щитовидной железы мутации p53 не выявляются, тогда, как все виды анапластического рака характеризуются наличием его мутаций. Активизированный белок p53 играет важнейшую роль в клеточном ответе при формировании злокачественной опухоли щитовидной железы. При этом не срабатывают такие защитные механизмы, как остановка клеточного цикла, восстановление ДНК и стимуляция апоптоза [74,75]. Дефекты в соединениях ДНК могут привести к генетической нестабильности и хромосомным транслокациям, при этом прекращается p53 зависимый апоптоз и развивается опухоль [37,72].

При исследовании значения генетической нестабильности клеток в развитии рака щитовидной железы методом иммунофлуоресценции были исследованы ткани железы, взятые у пациентов. В результате было обнаружено, что GIN индуцируется в предраковой стадии и увеличивается при прогрессии в рак. При прогрессировании злокачественной опухоли нарастает число очагов P53 связанного белка.

Таким образом, иммунофлуоресцентный анализ экспрессии протеина P53 может быть полезным инструментом для оценки потенциала злокачественности опухолей щитовидной железы [63,67].

Мутации TP53 при папиллярном раке щитовидной железы выявляются от 0 до 75%, в зависимости от типа опухоли. Мутации TP53 часто встречаются при недифференцированных и низкокодифференцированных карциномах [38,44], в культурах клеток рака щитовидной железы [47], но редко, менее 10%, в дифференцированных карциномах [42]. Поэтому мутации TP53 связываются с плохим прогнозом заболевания и их выявление при раке щитовидной железы должно быть основанием для более радикального лечения. Также сочетание мутации p53 с активацией gas-онкогенов свидетельствует о повышенной агрессивности рака.

Частота нарушений функционирования p53 в ткани щитовидной железы у лиц из различных географических зон неодинакова и может быть связана с наличием или отсутствием йодного дефицита и других факторов среды.

Идентификация восходящих путей, которые сигнализируют TP73, имеет решающее значение для понимания биологической роли этого гена. Поскольку некоторые данные свидетельствуют о том, что TP73 может играть определенную роль в канцерогенезе. Более того, в отсутствие p53, онкогены могут привлечь p73, чтобы индуцировать апоптоз в опухолевых клетках.

TP53 является важным опухолевым супрессором для предотвращения злокачественной трансформации клеток. Несмотря на это экспериментальные данные TP73 в канцерогенезе до сих пор неясны. Schwab M. И соавт. [64] считают, несмотря на то, что TP73 отображает хромосому 1p36.3, которая часто теряет гетерозиготность при раке молочной железы, нейробластоме и ряде других видов рака, мутации в гене TP73 чрезвычайно редки в опухолях человека.

Значительные регуляции транскрипции TP73, который включает транскрипционные факторы, также регулируют различные жизненно важные биологические процессы, включая клеточную дифференцировку, пролиферацию и гибель клеток/апоптоз, была продемонстрирована с помощью количественной обратной транскрипции-полимеразной цепной реакции (ПЦР) при папиллярных карциномах щитовидной железы [49].

Наши данные указывают на опухолевой белок TP73 в хромосоме 1p36, который, как было показано, часто нарушается во время канцерогенеза при различных злокачественных новообразованиях [51].

ΔNp73 играет доминантно-негативную роль в ингибировании транскрипционной и других биологических транскрипционно активных изоформ, которые связаны с развитием рака. Корреляция структуры ядерного выражения 53Bp1 и TP73 явно не указывает на то, что нестабильная экспрессия 53BP1 лежит в основе aberrантного выражения TP73.

Заключение

Анализ литературы показал, что, в настоящее время повышен интерес к молекулярно-генетическим маркерам прогнозирования развития различных патологических процессов в организме человека. Изучение генетических механизмов, обуславливающих развитие и прогрессирование различных заболеваний, является приоритетным направлением практической медицины.

Авторами многих стран проводится исследование генетической предрасположенности заболеваний и их дальнейшего развития, в число которых входит патология щитовидной железы. Наиболее острая проблема стоит с диагностикой онкоцитарной фолликулярной аденомы щитовидной железы.

Традиционный подход к онкоцитарным поражениям щитовидной железы классифицировал их как отдельный тип и применяли критерии, которые несколько схожи с теми, которые используются для фолликулярных поражений щитовидной железы.

В целом, руководящие принципы, позволяющие отличать гиперплазию от неоплазии и доброкачественные от злокачественных, не всегда имеют обоснованные научные доказательства.

Вывод

Учитывая, что по данным различных авторов 20-60% онкоцитом являются злокачественными (характеризуются инвазией различной степени в капсулу узла и сосуды), все оксифильноклеточные тиреоидные новообразования подлежат хирургическому удалению. Использование методики экспресс-диагностики позволяет в большинстве случаев выявить папиллярные карциномы (в том числе - оксифильноклеточные), широкоинвазивные фолликулярные карциномы (в том числе из В-клеток), а также отличить новообразования от других патологических процессов в ЩЖ. В случае малоинвазивной фолликулярной карциномы (в том числе - онкоцитарной), окончательный диагноз может быть поставлен только при проведении гистологических и гистохимических исследований препаратов из материала удаленной ткани щитовидной железы. В таком случае заключение ТiАПБ и интраоперационной диагностики будет звучать как "подозрение на оксифильноклеточный вариант фолликулярной карциномы".

Вклад авторов и конфликт интересов: авторы в равной мере принимали участие в написании статьи и декларируют отсутствие конфликта интересов.

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование: Финансирование исследования сторонними организациями не осуществлялось.

Литература:

- 1 Алубаев А.С., Кательницкий И.И., Лукьянов С.В. Солитарная фолликулярная неоплазия щитовидной железы: оптимизация диагностики и хирургического лечения // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №4 (139). С.10-13.
- 2 Аргунов В.А., Труфанов А.С., Фарафонов В.Б., Лоскутова К.С., Горохова Н.Н., Колесникова Т.Н., Шведова А.З., Семенов Н.М. Гистологическая характеристика папиллярного рака щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. 2006. №3. С.84-85.
- 3 Аристархов В.Г., Донюков А.И., Пузин Д.А., Аристархов Р.В. Особенности морфологии многоузлового зоба // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Саранск, 2007. С.11-12.
- 4 Битарова И.К., Ворохобина Н.В., Кусова А.Р. Особенности распространения и структуры тиреоидной патологии на территории города с неблагоприятной экологической обстановкой и дефицитом йода в биосфере // Российский семейный врач. 2006. №4. С. 38-40.
- 5 Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Медицина, 1981. С. 176.
- 6 Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2006. С. 89-90.
- 7 Волченко Н.Н., Славнова Е.Н. Цитологические критерии диагностики рака щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. 2006. №3. С.5-7.
- 8 Ворохобина Н.В., Кузьмина В.А., Крючкова З.В. Распространенность заболеваний щитовидной железы у лиц молодого возраста среди жителей Санкт-Петербурга // Российский семейный врач. 2006. №1. С. 48.
- 9 Гольбрайх В.А., Кухтенко Ю.В., Голуб В.А., Косицков О.А., Бубликов А.Е. Узловой зоб: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник ВолГМУ. 2010. №1 (33). С.111-115.
- 10 Двинских Н.Ю., Абросимов А.Ю. Аденома или рак щитовидной железы? (иммуноморфологическое исследование потенциала злокачественности инкапсулированных опухолей фолликулярного строения) // Рак щитовидной железы. Современные принципы диагностики и лечения. СПб., 2009. С.45-48.
- 11 Европейский консенсус по диагностике и лечению дифференцированного рака щитовидной железы из фолликулярного эпителия // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2006. Т. 2, №3. С.13.
- 12 Зайратьянц О.В., Фадеев В.В., Белоцерковская М.М. и др. Нозологическая структура узловых образований щитовидной железы по данным аутопсий // Архив патол. 2004. Т. 66, №6. С. 24-28.
- 13 Казанцева И.А., Павлова Т.В., Гуревич Л.Е., Корсакова Н.А. Аденомы щитовидной железы: состояние проблемы и собственные наблюдения // Современные аспекты хирургической эндокринологии. Ижевск, 2009. С.91-93.
- 14 Козыкенова Ж.У., Жагипарова Ж.К. и др. Генотипическая нестабильность при онкоцитарной фолликулярной аденоме щитовидной железы // Астана медициналық журналы. 2017. №3. С.146-150.

- 15 Козыкенова Ж.У., Жетписбаев Б.А. и др. Онкоцитарный вариант фолликулярных опухолей щитовидной железы (Обзор литературы) // Журнал Medicine. Алматы, 2016. №11 (173). С. 60-64.
- 16 Лужанская Е.М. Дифференциальная морфологическая диагностика фолликулярной аденомы щитовидной железы и узлового зоба // Вятский медицинский вестник. 2009. №1. С. 76.
- 17 Лужанская Е.М. Сравнительная морфологическая характеристика нетоксической фолликулярной аденомы щитовидной железы и аденоматоидной гиперплазии при узловом зобе // Пермский медицинский журнал. 2010. №2. С.97-102.
- 18 МКБ-10:Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем:10-й пересмотр: Том 1: Часть 2. С.12.
- 19 Орлинская Н.Ю. Дооперационная морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы (лекция) // Медицинский альманах. 2014. №5(35). С. 138-141.
- 20 Орлинская Н.Ю., Хмельницкая Н.М. Патология щитовидной железы у жителей Нижегородской области по данным операционного материала // Медицинский альманах. 2011. №4. С. 160–161.
- 21 Павлова Т.В., Павлов И.А. Клинико-морфологические аспекты рака щитовидной железы // Научные ведомости: Фармация. 2011. №4. С. 13–20.
- 22 Петров В.Г., Нелаева А.А., Якимов С.А., Машкин А.М., Малинин Д.И. Фолликулярная аденома щитовидной железы // Сибирский онкологический журнал. 2006. №1.С.80-81.
- 23 Пинский С.Б., Белобородов В.А. Аденома щитовидной железы // Сиб. мед. журнал. Иркутск, 2010. №3.С.73-77.
- 24 Тимофеева Л.А., Алешина Т. Н., Семенов В.Д. Анализ возможных причин автономной аденомы щитовидной железы // Вестник ЧГУ. 2014. №2. С. 378-384.
- 25 Трошина Е.А., Юшков П.В., Мазурина Н.В., Егорычева Е.К., Абесадзе И.А. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 2006. №1. С. 22-25.
- 26 Хмельницкий О.К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. СПб.: СОТИС, 2002. 288 с.
- 27 Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биологической химии. 2007. Т. 47. С. 3-52.
- 28 Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова О.В., Недосеков В.В. Иммуногистохимические факторы в прогнозе местно-распространенного рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. №3-4. С.126-133.
- 29 Шабалина Е.А., Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. Селен и щитовидная железа // КЭТ. 2011. №2. С. 7-18.
- 30 Шестериков А.С. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы (клинико-морфологические корреляции, хирургическое лечение): автореф. канд. мед. наук. СПб., 2006. С. 27.
- 31 Baloch Z.W., Fleisher S., LiVolsi V.A. Diagnosis of «Follicular Neoplasm»: a Gray Zone in Thyroid Fine-needle Aspiration Cytology Diagn // Cytopathol. 2002. № 26(1). P.41- 46.
- 32 Baloch Z.W., LiVolsi V.A. Follicular-Patterned Lesions of the Thyroid. The Bane of the Pathologist // Am.J.Clin.Pathol. 2002. №117.P.143-150.
- 33 Bronner M., LiVolsi V.A. Oxyphilic (Askenasy/Hürthle cell) tumors of the thyroid: microscopic features predict biologic behavior // Surg Pathol. 1988. №1.P. 137-150.
- 34 Bondeson L., Azavedo E., Bondeson A.G., Caspersson T., Ljungberg O. Nuclear DNA content and behavior of oxyphil thyroid tumors // Cancer. 1986. №58.P.672-675.
- 35 Bork P., Hofmann K., Bucher P., Neuwald A.F., Altschul S.F. et al. A superfamily of conserved domains in DNA damage-responsive cell cycle checkpoint proteins // FASEB J. – 1997. - №11. - P. 68-76.
- 36 Caplan R.H., Abellera R.M., Kisken W.A. Hurthle cell tumors of the thyroid gland: a clinicopathologic review and long-term follow-up // JAMA. 1984. №251. P.3114-3117.
- 37 Difilippantonio M.J., Petersen S., Chen H.T., Johnson R., Jasin M., Kanaar R., Ried T., Nussenzweig A. Evidence for replicative repair of DNA double-strand breaks leading to oncogene activation and gene amplification // J Exp Med. 2002. №196.P.469-480.
- 38 Fagin F.A., Matsuo K., Karmakar A. et al. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 91, №1. P. 179-184.
- 39 Grant C.S., Barr D., Goellner J.R. et al. Benign Hürthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted? // World J. Surg. 1988. Vol. 12. P. 488-495.
- 40 Har-El G., Hadar T., Segal K., Levy R., Sidi J. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: a tumor of moderate malignancy // Cancer. 1986. №57.P.1613-1617.
- 41 Harcourt-Webster J.N., Stott N.C. Histochemical study of oxidative and hydrolytic enzymes in the human thyroid // J. Pathol Bacteriol. 1966. Vol. 92. P. 291-302.
- 42 Herrmann M., Baunoch DA., Maliarik M. et al. P53 gene alterations in differentiated thyroid cancers // Oncol. Rep. 1995. Vol. 2. P. 741-748.
- 43 Hunt J.L., Tometsko M., LiVolsi VA., Swalsky P., Finkelstein SD., Barnes E.L. Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid // Am J Surg Pathol.2003. №27.P.1559-1564.
- 44 Ito T., Seyama T., Mizuno T. et al. Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland // Cancer Res. 1992. Vol. 52, №5. P. 1369-1371.
- 45 Joo W.S., Jeffrey P.D., Cantor S.B., Finnin M.S., Livingston D.M. et al. Structure of the 53BP1 BRCT region bound to p53 and its comparison to the Brca1 BRCT structure // Genes Dev. 2002. - №16. P. 583-593.
- 46 Jones S. N., Hancock A. R. et al. Overexpression of Mdm2 in mice reveals a p53-independent role for Mdm2 in tumorigenesis // Proc Natl Acad Sci. USA, 1998. № 95(26). P.15608-12.
- 47 Jossart G.H., Epstein H.D., Shaver J.K. et al. Immunocytochemical detection of p53 in human thyroid carcinomas is associated with mutation and immortalization

of cell lines // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81, №10. P. 3498-3504.

48 Kamb A., Gruis N.A., Weaver Feldhaus J. et al. A cell regulator potentially involved in genesis of many tumor types // *Science*. 1994. Vol. 264, №5157. P. 436-440.

49 Kovalev S., Marchenko N., Swendeman S., LaQuaglia M., Moll U. M. Expression level, allelic origin, and mutation analysis of the p73 gene in neuroblastoma tumors and cell lines // *Cell Growth Differ.* 1998. №9. P. 897-903.

50 Lassmann M., Hanscheid H., Gassen D., Biko J., Meineke V. et al. In vivo formation of gamma-H2AX and 53BP1 DNA repair foci in blood cells after radiiodinotherapy of differentiated thyroid cancer // *J Nucl Med.* 2010. №51.P.1318-1325.

51 Lozano G., Elledge S.J. p53 sends nucleotides to repair DNA // *Nature*. 2000. №404. P.24-25.

52 Muller P.A., Vousden K.H. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities // *Cancer Cell*. 2014. №25.P. 304-317.

53 Moynahan M.E., Jasin M. Loss of heterozygosity in duced byachromosomal double-strandbreak // *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1997. №94.P.8988-8993.

54 Olive K.P., Politi K. Translational therapeutics in genetically engineered mouse models of cancer // *Cold Spring Harb Protoc.* 2014. №2.P.131-43 // doi: 10.1101/pdb.top069997.

55 Panier S., Boulton S.J. Double-strand break repair:53BP1 comes into focus // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014. №15. P.7-18.

56 Pacini F., Burroni L., Ciulli C. et al. Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence_based approach // *Eur. J. of Nucl. Med. and Molec. Imaging* 2004. Vol. 31. P. 1443-1449.

57 Pipiras E., Coquelle A., Bieth A., Debatisse M. Interstitial deletions and intrachromosomal amplification initiated from a double-strand break targeted to a mammalian chromosome // *EMBOJ.* 1998. №17. P. 325-33.

58 Rappold I., Iwabuchi K., Date T., Chen J. Tumor suppressor p53 binding protein 1 (53BP1) is involved in DNA damage-signaling pathways // *Journal of Cell Biology.* 2001. Vol. 153, №3. P. 613-620.

59 Rinaldo C., Prodosmo A., Mancini F. et al. MDM2-regulated degradation of HIPK2 prevents p53Ser46 phosphorylation and DNA damage-induced apoptosis. // *MolCell.* 2007. №25. P.739-50.

60 Richardson C., Jasin M. Frequent chromosomal translocations induced by DNA double-strand breaks // *Nature*. 2000. №405.P. 697-700.

61 Shimizu H., Hupp T.R. Intrasteric regulation of MDM2 // *Trends Biochem Sci.* 2003. № 28(7). P.346-349.

62 Shmueli A., Oren M. Mdm2: p53's lifesaver? // *Mol Cell.* 2007. №25.P.794-796.

63 Schultz L.B., Chehab N.H., Malikzay A., Halazonetis T.D. p53 binding protein 1 (53BP1) is an early participant in the cellular response to DNA double-strand breaks // *J Cell Biol.* 2000. №151.P.1381-90.

64 Schwab M., Praml C., Amler L.C. Genes Chromosomes // *Cancer*.1996. №16. P. 211-229.

65 Soares P., Trovisco V., Rocha A.S. et al. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC // *Oncogene*.2003. №22.P.4578-4580.

66 Trovisco V., Vieira-Castro I., Soares P. et al. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma // *J Pathol.* 2004. №202.P. 247-251.

67 Ward I.M., Minn K., Jorda K.G., Chen J. Accumulation of checkpoint protein 53BP1 at DNA breaks in volvesitsbinding to phosphorylated histone H2AX // *J Biol Chem.* 2003. №278.P.19579-82.

68 Ward I.M., Minn K., van Deursen J., Chen J. p53 Binding protein 53BP1 is required for DNA damage responses and tumor suppression in mice // *Mol Cell Biol.* 2003. №23. P.2556-2563.

69 Wang H., Zhang X., Teng L., Legerski R.J. DNA damage checkpoint recovery and cancer development // *Exp Cell Res.* 2015. №334. P. 350-358.

70 Wallace M.D., Southard T.L., Schimenti K.J., Schimenti J.C. Role of DNA damage response pathways in preventingcarcinogenesis caused by intrinsic replication stress // *Oncogene.* 2014. №33. P. 3688-3695.

71 Zamzami N. P53 in apoptosis control: introduction // Zamzami N., Krotmer G.// *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2005.№331(3). P.685-687.

72 Zhu C., Mills K.D., Ferguson D.O., Lee C., Manis J., Fleming J., Gao Y., Morton C.C., Alt F.W., Banin S., Moyal L., Shieh S., et al. Unrepaired DNA breaks in p53-deficient cells lead to oncogenic gene amplification subsequent to translocations // *Cell.* 2002. №109.P.811-21.

73 Zedenius J., Larsson C., Wallin G. et al. Alterations of p53 and expression of WAF1/p21 in human thyroid tumors // *Thyroid.* 1996. Vol.6, №1. P. 1-9.

74 Xu Y., Baltimore D. Dual roles of AT Minthecellular response to radiation and in cell growth control // *Genes Dev.* 1996. №10.P.2401-10.

75 Xu Y., Yang E.M., Brugarolas J., Jacks T., Baltimore D. Involvement of p53 and p21 in cellular defects and tumorigenesis in Atm2/2 mice // *MolCellBiol.*1998. №18. P.4385-4390.

References:

1 Alubaev A.S., Katel'nitskii I.I., Luk'yanov S.V. Solitarnaya follikulyarnaya neoplaziya shchitovidnoi zhelezy: optimizatsiya diagnostiki i khirurgicheskogo lecheniya [Solitary follicular neoplasia of the thyroid gland: optimization of diagnosis and surgical treatment]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* [Kuban scientific medical journal]. 2013. №4 (139). pp.10-13. [in Russian]

2 Argunov V.A., Trufanov A.S., Farafonov V.B., Loskutova K.S., Gorokhova N.N., Kolesnikova T.N., Shvedova A.Z., Semenov N.M. Gistologicheskaya kharakteristika papillyarnogo raka shchitovidnoi zhelezy. [Histological characteristics of papillary thyroid cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* [Siberian Oncological Journal]. 2006. 3. pp.84-85. [in Russian]

3 Aristarkhov V.G., Donyukov A.I., Puzin D.A., Aristarkhov R.V. Osobennosti morfologii mnogouzlovogo zoba. *Sovremennye aspekty khirurgicheskoi endokrinologii.* [Features of the morphology of multinodular goiter]. [Modern aspects of surgical endocrinology]. Saransk, 2007. pp.11-12. [in Russian]

4 Bitarova I.K., Vorokhobina N.V., Kusova A.R. Osobennosti rasprostraneniya i struktury tireoidnoi patologii na territorii goroda s neblagopriyatnoi

ekologicheskoi obstanovkoi i defitsitom ioda v biosphere. [Features of the distribution and structure of thyroid pathology in the city with an unfavorable environmental situation and iodine deficiency in the biosphere]. *Rossiiskii semeinyi vrach* [Russian family doctor]. 2006. №4. pp. 38-40. [in Russian]

5 Bomash N.Yu. *Morfologicheskaya diagnostika zabolevanii shchitovidnoi zhelezy*. [Morphological diagnosis of thyroid diseases]. M.: Meditsina [Medicine] 1981. p. 176. [in Russian]

6 Valdina E.A. *Zabolevaniya shchitovidnoi zhelezy*. [Thyroid disease]. SPb.: Piter, 2006. pp. 89-90. [in Russian]

7 Volchenko N. N., Slavnova E. N. Tsitologicheskie kriterii diagnostiki raka shchitovidnoi zhelezy. [Cytological criteria for the diagnosis of thyroid cancer]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* [Siberian Journal of Oncology]. 2006. №3. pp.5-7. [in Russian]

8 Vorokhobina N.V., Kuz'mina V.A., Kryuchkova Z.V. Rasprostranennost' zabolevanii shchitovidnoi zhelezy u lits molodogo vozrasta sredi zhitelei Sankt-Peterburga. [The prevalence of thyroid diseases in young people among residents of St. Petersburg]. *Rossiiskii semeinyi vrach* [Russian family doctor]. 2006. №1. pp. 48. [in Russian]

9 Gol'braikh V.A., Kukhtenko Yu.V., Golub V.A., Kosivtsov O.A., Bublikov A. E. Uzlovoi zob: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. [Nodular goiter: modern approaches to diagnosis and treatment]. *Vestnik VolGМУ* [Bulletin of Volgograd State Medical University]. 2010. №1 (33). pp.111-115. [in Russian]

10 Dvinskikh N.Yu., Abrosimov A.Yu. *Adenoma ili rak shchitovidnoi zhelezy? (immunomorfologicheskoe issledovanie potentsiala zlokachestvennosti inkapsulirovannykh opukholei follikulyarnogo stroeniya). Rak shchitovidnoi zhelezy. Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya*. [Adenoma or thyroid cancer? (immunomorphological study of the potential malignancy of encapsulated tumors of a follicular structure). Thyroid cancer. Modern principles of diagnosis and treatment]. SPb., 2009. pp.45-48. [in Russian]

11 Evropeiskii konsensus po diagnostike i lecheniyu differentsirovannogo raka shchitovidnoi zhelezy iz follikulyarnogo epiteliya. [European Consensus on Diagnosis and Treatment of Differential Thyroid Cancer of the Follicular Epithelium]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and Experimental Thyroidology]. 2006. T. 2, №3. pp.13. [in Russian]

12 Zairat'yants O. V., Fadeev V.V., Belotserkovskaya M.M. i dr. Nozologicheskaya struktura uzlovykh obrazovaniy shchitovidnoi zhelezy po dannym autopsii [Nosological structure of thyroid nodules according to autopsies]. *Patol. arkhiv* [Archive patol]. 2004. T. 66, №6. pp. 24-28. [in Russian]

13 Kazantseva I.A., Pavlova T.V., Gurevich L.E., Korsakova N.A. Adenomy shchitovidnoi zhelezy: sostoyanie problemy i sobstvennye nablyudeniya. [Thyroid adenomas: state of the problem and own observations]. *Sovremennye aspekty khirurgicheskoi endokrinologii* [Modern aspects of surgical endocrinology]. Izhevsk, 2009. pp.91-93. [in Russian]

14 Kozykenova Zh.U., Zhagiparova Zh.K. i dr. Genomnaya nestabil'nost' pri onkotsitarnoi follikulyarnoi adenome shchitovidnoi zhelezy. [Genomic instability in oncocytic follicular adenoma of the thyroid gland]. *Astana*

meditsinaly zhurnaly [Astana Medical Journal.] 2017. №3. pp.146-150. [in Kazakh]

15 Kozykenova Zh.U., Zhetpisbaev B.A. i dr. Onkotsitarnyi variant follikulyarnykh opukholei shchitovidnoi zhelezy. [Cancer variant of follicular tumors of the thyroid gland] (Literature review). *Zhurnal Medicine* [Journal of Medicine]. Almaty, 2016. №11 (173). pp. 60-64. [in Kazakh]

16 Luzhanskaya E.M. Differentsial'naya morfologicheskaya diagnostika follikulyarnoi adenomy shchitovidnoi zhelezy i uzloвого zoba. [Differential morphological diagnosis of follicular adenoma of the thyroid gland and nodular goiter]. *Vyatskii meditsinskii vestnik* [Vyatka Medical Herald]. 2009. №1. p. 76. [in Russian]

17 Luzhanskaya E.M. Sravnitel'naya morfologicheskaya kharakteristika netoksicheskoi follikulyarnoi adenomy shchitovidnoi zhelezy i adenomatoidnoi giperplazii pri uzlovom zobe. [Comparative morphological characteristics of non-toxic follicular thyroid adenoma and adenomatoid hyperplasia with nodular goiter]. *Permskii meditsinskii zhurnal* [Perm medical journal]. 2010. №2. pp.97-102. [in Russian]

18 МКБ-10: Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em: 10-i peresmotr. Tom 1: Chast' 2. [ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Issues: 10th Revision]. Volume 1: Part 2. P.12. [in Russian]

19 Orlinskaya N.Yu. Dooperatsionnaya morfologicheskaya diagnostika uzlovykh obrazovaniy shchitovidnoi zhelezy. (lektsiya). [Preoperative morphological diagnosis of thyroid nodules] (lecture). *Meditsinskii al'manakh* [Medical Almanac]. 2014. №5(35). pp. 138-141. [in Russian]

20 Orlinskaya N.Yu., Khmel'nitskaya N.M. Patologiya shchitovidnoi zhelezy u zhitelei Nizhegorodskoi oblasti po dannym operatsionnogo materiala. [Pathology of the thyroid gland in residents of the Nizhny Novgorod region according to operational material]. *Meditsinskii al'manakh* [Medical Almanac]. 2011. №4. pp. 160-161. [in Russian]

21 Pavlova T.V., Pavlov I.A. Kliniko-morfologicheskie aspekty raka shchitovidnoi zhelezy. [Clinical and morphological aspects of thyroid cancer]. *Nauchnye vedomosti: Farmatsiya*. [Scientific statements: Pharmacy]. 2011. №4. pp. 13-20. [in Russian]

22 Petrov V.G., Nelaeva A.A., Yakimov S. A., Mashkin A. M., Malinin D.I. Follikulyarnaya adenoma shchitovidnoi zhelezy. [Thyroid follicular adenoma]. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal* [Siberian Oncological Journal]. 2006. №1. pp.80-81. [in Russian]

23 Pinskiy S.B., Beloborodov V.A. Adenoma shchitovidnoi zhelezy. [Thyroid adenoma]. *Sib. med. zhurnal* [Sib. honey. magazine]. Irkutsk, 2010. №3. pp.73-77. [in Russian]

24 Timofeeva L.A., Aleshina T. N., Semenov V. D. Analiz vozmozhnykh prichin avtonomnoi adenomy shchitovidnoi zhelezy. [Analysis of the possible causes of autonomous thyroid adenoma]. *Vestnik ChGU* [Bulletin of ChGU]. 2014. №2. pp. 378-384. [in Russian]

25 Troshina E.A., Yushkov P.V., Mazurina N.V., Egorycheva E.K., Abesadze I.A. Follikulyarnaya neoplaziya shchitovidnoi zhelezy. [Thyroid follicular neoplasia].

- Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2006. №1. pp. 22-25. [in Russian]
- 26 Khmel'nitskii O.K. *Tsitologicheskaya i gistologicheskaya diagnostika zabolevanii shchitovidnoi zhelezy* [Cytological and histological diagnosis of thyroid diseases]. SPb.: SOTIS, 2002. p.288. [in Russian]
- 27 Chumakov P.M. Belok r53 i ego universal'nye funktsii v mnogokletochnom organizme. [P53 protein and its universal functions in a multicellular organism]. *Uspekhi biologicheskoi khimii* [Advances in biological chemistry]. 2007. T. 47. pp. 3-52.
- 28 Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Savenkova O.V., Nedosekov V.V. Immunogistokhimicheskie faktory v prognoze mestno-rasprostranennogo raka sheiki matki. [Immunohistochemical factors in the prognosis of locally advanced cervical cancer]. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy* [Tumors of the female reproductive system]. 2012. №3-4. pp.126-133. [in Russian]
- 29 Shabalina E.A., Morgunova T.B., Orlova S.V., Fadeev V.V. Selen i shchitovidnaya zheleza. [Selenium and Thyroid]. *KET*. 2011. №2. pp. 7-18. [in Russian]
- 30 Shesterikov A.S. *Folikulyarnaya neoplaziya shchitovidnoi zhelezy (kliniko-morfologicheskie korrelyatsii, khirurgicheskoe lechenie: avtoref. kand. med. nauk.* [Follicular neoplasia of the thyroid gland (clinical and morphological correlations, surgical treatment): Abstract of Candidate of Medical Sciences]. SPb., 2006. pp 27. [in Russian]
- 31 Baloch Z.W., Fleisher S., LiVolsi V.A. [Diagnosis of «Follicular Neoplasm»: a Gray Zone in Thyroid Fine-needle Aspiration Cytology Diagn]. *Cytopathol.* 2002. № 26(1). pp.41- 46.
- 32 Baloch Z.W., LiVolsi V.A. [Follicular-Patterned Lesions of the Thyroid. The Bane of the Pathologist]. *Am.J.Clin.Pathol.* 2002. №117.pp.143-150.
- 33 Bronner M., LiVolsi V.A. [Oxyphilic (Askenasy/Hu"rthle cell) tumors of the thyroid: microscopic features predict biologic behavior]. *Surg Pathol.* 1988. №1.pp. 137-150.
- 34 Bondeson L., Azavedo E., Bondeson A.G., Caspersson T., Ljungberg O. [Nuclear DNA content and behavior of oxyphil thyroid tumors]. *Cancer.* 1986. №58. pp.672-675.
- 35 Bork P., Hofmann K., Bucher P., Neuwald A.F., Altschul S.F. et al. [A superfamily of conserved domains in DNA damage-responsive cell cycle checkpoint proteins]. *FASEB J.* 1997. №11. pp. 68-76.
- 36 Caplan R.H., Abellera R.M., Kiskin W.A. [Hurthle cell tumors of the thyroid gland: a clinicopathologic review and long-term follow-up]. *JAMA.* 1984. №251. P.3114-3117.
- 37 Difilippantonio M.J., Petersen S., Chen H.T., Johnson R., Jasin M., Kanaar R., Ried T., Nussenzweig A. [Evidence for replicative repair of DNA double-strand breaks leading to oncogene activation and gene amplification]. *J Exp Med.* 2002. №196.P.469-480.
- 38 Fagin F.A., Matsuo K., Karmakar A. et al. [High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas]. *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91, №1. P. 179-184.
- 39 Grant C.S., Barr D., Goellner J.R. et al. [Benign Hurthle cell tumors of the thyroid: a diagnosis to be trusted?]. *World J. Surg.* 1988. Vol. 12. P. 488-495.
- 40 Har-El G., Hadar T., Segal K., Levy R., Sidi J. [Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland: a tumor of moderate malignancy]. *Cancer.* 1986. №57.P.1613-1617.
- 41 Harcourt-Webster J.N., Stott N.C. [Histochemical study of oxidative and hydrolytic enzymes in the human thyroid]. *J. Pathol Bacteriol.* 1966. Vol. 92. P. 291-302.
- 42 Herrmann M., Baunoch DA., Malariuk M. et al. [P53 gene alterations in differentiated thyroid cancers]. *Oncol. Rep.* 1995. Vol. 2. P. 741-748.
- 43 Hunt J.L., Tometsko M., LiVolsi VA., Swalsky P., Finkelstein SD., Barnes E.L. [Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid]. *Am J Surg Pathol.* 2003. №27.P.1559-1564.
- 44 Ito T., Seyama T., Mizuno T. et al. [Unique association of p53 mutations with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland]. *Cancer Res.* 1992. Vol. 52, №5. P. 1369-1371.
- 45 Joo W.S., Jeffrey P.D., Cantor S.B., Finnin M.S., Livingston D.M. et al. [Structure of the 53BP1 BRCT region bound to p53 and its comparison to the Brca1 BRCT structure]. *Genes Dev.* 2002. №16.P. 583-593.
- 46 Jones S. N., Hancock A. R. et al. [Overexpression of Mdm2 in mice reveals a p53-independent role for Mdm2 in tumorigenesis]. *Proc Natl Acad Sci. USA,* 1998. № 95(26). P.15608-12.
- 47 Jossart G.H., Epstein H.D., Shaver J.K. et al. [Immunocytochemical detection of p53 in human thyroid carcinomas is associated with mutation and immortalization of cell lines]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 81, №10. P. 3498-3504.
- 48 Kamb A., Gruis N.A., Weaver Feldhaus J. et al. [A cell regulator potentially involved in genesis of many tumor types]. *Science.* 1994. Vol. 264, №5157. P. 436-440.
- 49 Kovalev S., Marchenko N., Swendeman S., LaQuaglia M., Moll U. M. [Expression level, allelic origin, and mutation analysis of the p73 gene in neuroblastoma tumors and cell lines]. *Cell Growth Differ.* 1998. №9. P. 897-903.
- 50 Lassmann M., Hanscheid H., Gassen D., Biko J., Meineke V. et al. [In vivo formation of gamma-H2AX and 53BP1 DNA repair foci in blood cells after radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer]. *J Nucl Med.* 2010. №51. P.1318-1325.
- 51 Lozano G., Elledge S.J. [p53 sends nucleotides to repair DNA]. *Nature.* 2000. №404. P.24-25.
- 52 Muller P.A., Vousden K.H. [Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities]. *Cancer Cell.* 2014. №25.P. 304-317.
- 53 Moynahan M.E., Jasin M. [Loss of heterozygosity induced by achromosomal double-strand break]. *Proc Natl Acad Sci. USA,* 1997. №94.P.8988-8993.
- 54 Olive K.P., Politi K. [Translational therapeutics in genetically engineered mouse models of cancer]. *Cold Spring Harb Protoc.* 2014. №2.P.131-43 // doi: 10.1101/pdb.top069997.
- 55 Panier S., Boulton S.J. [Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus]. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014. №15. P.7-18.
- 56 Pacini F., Burrioni L., Ciulli C. et al. [Management of thyroid nodules: a clinicopathological, evidence_based

approach]. *Eur. J. of Nucl. Med. and Molec. Imaging*. 2004. Vol. 31. P. 1443-1449.

57 Pipiras E., Coquelle A., Bieth A., Debatisse M. [Interstitial deletions and intrachromosomal amplification initiated from a double-strand break targeted to a mammalian chromosome]. *EMBOJ*. 1998. №17. P. 325-33.

58 Rappold I., Iwabuchi K., Date T., Chen J. [Tumor suppressor p53 binding protein 1 (53BP1) is involved in DNA damage-signaling pathways]. *Journal of Cell Biology*. 2001. Vol. 153, №3. P. 613-620.

59 Rinaldo C., Prodosmo A., Mancini F. et al. [MDM2-regulated degradation of HIPK2 prevents p53Ser46 phosphorylation and DNA damage-induced apoptosis]. *Mol Cell*. 2007. №25. P.739-50.

60 Richardson C., Jasin M. [Frequent chromosomal translocations induced by DNA double-strand breaks] // *Nature*. 2000. №405.P. 697-700.

61 Shimizu H., Hupp T.R. [Intrasteric regulation of MDM2]. *Trends Biochem Sci*. 2003. № 28(7). P.346-349.

62 Shmueli A., Oren M. [Mdm2: p53's lifesaver?]. *Mol Cell*. 2007. №25.P.794-796.

63 Schultz L.B., Chehab N.H., Malikzay A., Halazonetis T.D. [p53 binding protein 1 (53BP1) is an early participant in the cellular response to DNA double-strand breaks]. *J Cell Biol*. 2000. №151.P.1381-90.

64 Schwab M., Praml C., Amler L.C. [Genes Chromosomes]. *Cancer*.1996. №16. P. 211-229.

65 Soares P., Trovisco V., Rocha A.S. et al. [BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC]. *Oncogene*.2003. №22.P.4578-4580.

66 Trovisco V., Vieira-Castro I., Soares P. et al. [BRAF mutations are associated with some histological types of

papillary thyroid carcinoma]. *J Pathol*. 2004. №202.P. 247-251.

67 Ward I.M., Minn K., Jorda K.G., Chen J. [Accumulation of checkpoint protein 53BP1 at DNA breaks in vesicles binding to phosphorylated histone H2AX]. *J Biol Chem*. 2003. №278.P.19579-82.

68 Ward I.M., Minn K., van Deursen J., Chen J. [p53Binding protein 53BP1 is required for DNA damage responses and tumor suppression in mice]. *Mol Cell Biol*. 2003. №23. P.2556-2563.

69 Wang H., Zhang X., Teng L., Legerski R.J. [DNA damage checkpoint recovery and cancer development]. *Exp Cell Res*. 2015. №334. P. 350-358.

70 Wallace M.D., Southard T.L., Schimenti K.J., Schimenti J.C. Role of DNA damage response pathways in preventing carcinogenesis caused by intrinsic replication stress. *Oncogene*. 2014. №33. P. 3688-3695.

71 Zamzami N., Krotmer G. P53 in apoptosis control: introduction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005. №331(3). P.685-687.

72 Zhu C., Mills K.D., Ferguson D.O., Lee C., Manis J., Fleming J., Gao Y., Morton C.C., Alt F.W., Banin S., Moyal L., Shieh S., et al. [Unrepaired DNA breaks in p53-deficient cells lead to oncogenic gene amplification subsequent to translocations]. *Cell*. 2002. №109.P.811-21.

73 Zedenius J., Larsson C., Wallin G. et al. [Alterations of p53 and expression of WAF1/p21 in human thyroid tumors]. *Thyroid*. 1996. Vol.6, №1. P. 1-9.

74 Xu Y., Baltimore D. [Dual roles of ATM in the cellular response to radiation and in cell growth control]. *Genes Dev*. 1996. №10.P.2401-10.

75 Xu Y., Yang E.M., Brugarolas J., Jacks T., Baltimore D. [Involvement of p53 and p21 in cellular defects and tumorigenesis in Atm2/2 mice]. *MolCellBiol*.1998. №18. P.4385-4390.

Контактная информация:

Козыкенова Жанна Укошовна - зав. кафедрой патологической физиологии им. Т.А.Назаровой, PhD. НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Дулатова 145-55.

e-mail: alicher-02@mail.ru

Телефон: 87775835617

Получена: 22 декабря 2018 / Принята: 15 января 2019 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 616.72-002.77+612.663

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Гаухар М. Мысаева¹, Майя В. Горемыкина², Гульшат К. Манабаева¹

¹ Кафедра перинатологии, ² Кафедра ревматологии и неинфекционных болезней,
 НАО «Медицинский университет Семей»,
 г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Актуальность: Ревматоидный артрит - хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, приводящее к инвалидности, которое встречается у женщин, преимущественно, детородного возраста в три раза чаще, чем мужчин. К сожалению, при этом вопрос о деторождении может быть связан не только с активностью болезни, но и наличием комплексной медицинской помощи и знанием фармакологических методов лечения. Поэтому многие женщины изо всех сил пытаются найти адекватную информацию о планировании беременности, родов и лактации.

Доступность и расширенный выбор фармакотерапии способны поддержать оптимальный уровень течения заболевания до зачатия и улучшить физическое состояние, чтобы успешно преодолевать проблемы, но требуют детального понимания их рисков и безопасности при беременности и грудном вскармливании.

Цель: поиск и обзор релевантных источников по вопросу фертильности у больных ревматоидным артритом.

Стратегия поиска: поиск и обзор литературы был осуществлен в базах данных PubMed (MEDLINE) глубиной 20 лет по ключевым словам. *Критерии включения:* отчеты рандомизированных и когортных исследований, проведенных на больших популяциях, обзоры, так же публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами. С целью проведения литературного обзора изучалась литература на английском языке. *Критерии исключения:* статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации, тезисы, личные сообщения.

Результаты поиска: Описаны различные ситуационные проблемы, с которыми сталкиваются ревматологи в оказании помощи женщинам репродуктивной возрастной группы, заинтересованным в создании семьи. Пересматриваются современные решения, основанные на фактических данных, в которых особое внимание уделяется безопасному использованию противоревматических препаратов, модифицирующих болезнь, и модификаторам биологического ответа для оказания помощи ревматологам в уходе за беременными и кормящими женщинами с РА.

Заключение: К сожалению, вопрос фертильности у больных РА сравнительно мало изучен. При этом женщины с РА имеют более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, и, следовательно, необходимо проводить тщательный дородовой и послеродовой мониторинг с целью уменьшения осложнений. Вынашиванию беременности должны предшествовать тщательное планирование с учетом фармакотерапии и полная клиническая ремиссия ревматоидного артрита.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить эти данные в отношении тяжести заболевания, используемых лекарств и наличия других сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, беременность, фертильность, бесплодие, treat to target.

Summary

RHEUMATOID ARTHRITIS AND FERTILITY: LITERATURE REVIEW

Gaukhar M. Myssayeva¹, Maya V. Goremykina², Gulshat K. Manabayeva¹

¹ Department of Perinatology, ² Rheumatology and Non Infectious Diseases Department,
 NCJSC "Semey medical university",
 Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction. Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory autoimmune disease that leads to disability, which occurs in women of predominantly childbearing age three times more often than men. Unfortunately, the issue of childbirth can be associated not only with the activity of the disease, but also with the availability of comprehensive medical care and knowledge of pharmacological treatment methods. Therefore, many women are struggling to find adequate information about planning pregnancy, childbirth and lactation.

Availability and advanced choice of pharmacotherapy can maintain the optimal level of the disease before pregnancy and improve physical condition in order to successfully overcome the problems, but require a detailed understanding of their risks and safety during pregnancy and breastfeeding.

Aim: search and review relevant sources on fertility in patients with rheumatoid arthritis.

Search strategy: In order to select and summarize the sources, a search of the literature for 20 years of the PubMed (MEDLINE) database was conducted by keywords. *Criteria for inclusion:* reports of randomized and cohort studies conducted on large populations, reviews, as well as publications with well-formulated and statistically proven findings in English language. *Criteria for exclusion:* articles describing isolated cases, summaries of reports, private messages and newspaper publications, abstracts, personal messages.

Searching results: Review describes the various situational problems that rheumatologists face in assisting women of the reproductive age group interested in creating a family. Modern evidence-based solutions are being reviewed, emphasizing the safe use of antirheumatic disease modifying agents and biological response modifiers to assist rheumatologists in caring for pregnant and lactating women with RA.

Conclusion: Unfortunately, the issue of fertility in patients with RA is relatively insufficiently explored. At the same time, women with RA have a higher risk of adverse pregnancy outcomes, and, therefore, it is necessary to carry out careful prenatal and postnatal monitoring in order to reduce complications. Pregnancy should be preceded by careful planning, taking into account pharmacotherapy and complete clinical remission of rheumatoid arthritis.

Further research is needed to examine data regarding the severity of the disease, the drugs used and the presence of other concomitant diseases.

Key words: *rheumatoid arthritis, pregnancy, fertility, infertility, treat to target.*

Түйіндеме

РЕВМАТОИДТЫ АРТРИТ ЖӘНЕ ФЕРТИЛЬДІК ҚАБІЛЕТІ: ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ

Гаухар М. Мысаева¹, Майя В. Горемыкина², Гульшат К. Манабаева¹
¹ Перинатология кафедрасы, ² Ревматология және жұқпалы емес аурулар кафедрасы,
КеАҚ "Семей медицина университеті", Семей қ, Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Ревматоидты артрит – мүгедектікке әкелетін созылмалы аутоиммунды қабыну ауру болып табылады, сонымен қатар науқастардың арасында репродуктивті жастағы әйелдер ер адамдарға қарағанда 3 есе көп науқастанады. Өкінішке орай, босану мәселесі аурудың белсенділігіне ғана емес, сондай-ақ кешенді медициналық көмекке және фармакологиялық емдеу әдістерін білуге де байланысты болуы мүмкін. Сондықтан көптеген әйелдер жүктілікті, босануды және лактацияны жоспарлау туралы жеткілікті ақпаратты табуға тырысады.

Аталған мәселелерді шешу үшін, қол жетімді және кең ауқымды фармакотерапияны таңдау мүмкіншілігі, жүктілікке дейінгі және жалпы жүктілік кезіндегі физикалық жағдайды оңтайлы деңгейде ұстап тұруға мүмкіндік береді, бірақ жүктілік және лактация кезінде аталған фармакотерапия қаншалықты қауіпсіз әрі қандай тәуекелдер барын толық әрі терең қарастыруды талап етеді.

Мақсаты: Ревматоидты артритпен науқастардың фертильдік қабілеті туралы әдебиеттерді іздеу және шолу.

Іздеу стратегиясы: Дерек көздерін таңдау және жинақтау үшін PubMed (MEDLINE) дерекқорының әдебиеттерінен түйінді сөздерді еңгізу арқылы жүргізілді. *Іріктеу критерилері:* үлкен популяцияларда, жүйелі шолуларда, мақалалардың толық нұсқаларында жүргізілген рандомизацияланған және когорттық зерттеулерден алынған есептер, сондай-ақ нақты тұжырымдалған және статистикалық дәлелденген тұжырымдары бар ағылшын тілдегі жарияланымдар. *Ерекшелік критерийлері:* оқшауланған жағдайларды сипаттайтын мақалалар, есептердің жиынтығы, жеке хабарламалар мен газеттер басылымдары, рефераттар, жеке хабарламалар.

Іздеу нәтижесі: Әдеби шолуда әйелдерге көмек көрсетуде кездесетін әртүрлі жағдайлық мәселелер сипатталады. Қазіргі заманғы дәлелді шешімдер қаралды, РА-пен жүкті және бала емізетін әйелдерге қамқорлық жасауға көмектесу үшін ауруды модификациялаушы антиревматикалық препараттар мен биологиялық жауапты модификаторларының қауіпсіз пайдаланылуына назар аударылды.

Қорытынды: Өкінішке орай, РА науқастарында фертильдік қабілеті туралы мәселесі аз зерттелген. Сонымен бірге, РА бар әйелдерде жүктіліктің қаупі жоғары, сондықтан асқынуларды азайту үшін мұқият пренатальдық және босанғаннан кейінгі мониторинг жүргізу қажет. Жүктілік алдында фармакотерапияны және ревматоидті артрит толық клиникалық ремиссиясын ескере отырып, мұқият жоспарлау керек.

Осы кезде, препараттар пайдалыну және қосалқы аурулардың болуына қатысты деректерді тексеру үшін қосымша зерттеулер жүргізу қажет.

Түйінді сөздер: *ревматоидты артрит, жүктілік, фертильдік қабілеті, бедеулік, treat to target.*

Библиографическая ссылка:

Мысаева Г.М., Горемыкина М.В., Манабаева Г.К. Ревматоидный артрит и фертильность: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 38-43.

Myssayeva G.M., Goremykina M.V., Manabayeva G.K. Rheumatoid arthritis and fertility: literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 38-43.

Мысаева Г.М., Горемыкина М.В., Манабаева Г.К. Ревматоидты артрит және фертильдік қабілеті: әдебиеттерді шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 38-43.

Актуальность. Ревматоидный артрит (РА) представляет собой пожизненное системное аутоиммунное заболевание, которое поражает женщин в три раза чаще, чем мужчин, часто в репродуктивном возрасте [41]. К примеру, в США годовая заболеваемость равна 8,7 на 100 000 человек в возрасте от 18 до 34 лет и увеличивается до 36,2 на 100 000 человек в возрасте от 35 до 44 лет [28]. Понимание проблем, связанных с репродуктивным здоровьем у таких пациентов, имеет решающее значение для медицинских работников. Для женщин, живущих с хронической болезнью, такой как РА, при фармакотерапии, в целом приятный опыт планирования родительства может быть связан с рядом неопределенностей и важных решений, которые необходимо принять в контексте планирования семьи. Они связаны не только с их способностью мыслить, поддерживать успешное течение беременности, наследуемость болезни и риски лечения для потомства, но также и чувство вины и неуверенность в себе в отношении их физических и функциональных возможностей в качестве родителя и способность заботиться о детях, семье и самих себе. Несомненно, существует четкая необходимость поддержки столь уязвимых женщин на этом важном этапе их жизни.

В этом обзоре описываются различные ситуационные проблемы, с которыми сталкиваются ревматологи в оказании помощи женщинам репродуктивной возрастной группы, заинтересованным в создании семьи.

Пересматриваются современные решения, основанные на фактических данных, в которых особое внимание уделяется безопасному использованию противоревматических препаратов, модифицирующих болезнь, и модификаторам биологического ответа для оказания помощи ревматоидологам в уходе за беременными и кормящими женщинами с РА.

Цель: поиск и обзор релевантных источников по вопросу фертильности у больных ревматоидным артритом.

Стратегия поиска. С целью отбора и обобщения источников был проведен поиск актуальной литературы базы данных PubMed (MEDLINE) глубиной поиска 20 лет (1999 – 2018 гг.) с использованием ключевых слов словаря MeSH (ревматоидный артрит, беременность, фертильность, бесплодие, treat to target) без ограничения исследований по географическому признаку. *Критерии включения:* отчеты рандомизированных и когортных исследований, проведенных на больших популяциях, обзоры, так же публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами. С целью проведения литературного обзора изучалась литература на английском языке.

Критерии исключения: статьи, описывающие единичные случаи, резюме докладов, личные сообщения и газетные публикации, тезисы, личные сообщения, а также экспериментальные работы на животных.

Всего было найдено 248 источников, из которых для последующего анализа были отобраны 42.

Результаты поиска и их обсуждение.

Современное состояние проблемы фертильности при ревматоидном артрите.

В последние годы управление РА коренным образом изменилось. Наличие новых методов лечения значительно улучшило результаты лечения пациентов. К сожалению, данные о безопасности использования препаратов во время предгравидарной подготовки, беременности и лактации по-прежнему ограничены. Таким образом, требуется тщательное планирование для стабилизации активности болезни до зачатия и изменения схем лечения. Хотя ранее считалось, что более 75% пациентов испытывают ремиссию заболевания во время беременности, это было во многом основано на субъективных параметрах, отзыве пациента / врача, небольших когортах и ретроспективных исследованиях [9]. Применение подтвержденных показателей активности болезни в последних исследованиях подтвердило, что лишь 20-40% пациентов с РА достигают ремиссии в третьем триместре. Несмотря на то, что лишь половина пациенток могут иметь низкую активность заболевания, 20% будут иметь тяжелую или умеренную активность в течение беременности и могут потребовать дальнейшего терапевтического вмешательства [26].

К тому же многие женщины также испытывают вспышки заболевания в послеродовом периоде, нарушающие их способность заботиться о себе и их младенцах. Женщины с РА имеют более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, и, следовательно, необходимо проводить тщательный дородовой и послеродовой мониторинг для уменьшения осложнений. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить эти данные в отношении тяжести заболевания, используемых лекарств и наличия других сопутствующих заболеваний [25].

Понимание краткосрочных и долгосрочных целей, для обеспечения благоприятных результатов беременности имеет решающее значение для обеспечения надлежащего консультирования и разработки планов управления. Тесная связь между пациентами, их ревматологами и акушер-гинекологами необходима для разработки индивидуальных планов не только для лечения активного заболевания, но и для поддержания ремиссии болезни на стадии предварительного зачатия, беременности и послеродового периода.

Бесплодие у женщин с РА является малоизученным, но при этом распространенным явлением. Хотя исследования основных причин продолжаются, врачи могут обсудить эту тему с пациентами, помогая тем самым создавать им семьи, которые они желают [33].

Для всех пациенток репродуктивного возраста с диагнозом РА важен сбор полного репродуктивного анамнеза, а также наличие желания иметь детей во время лечения. Женщины, которые в настоящее время не заинтересованы в беременности, но желают забеременеть в будущем, должны быть надлежащим образом проинформированы о потенциальной безопасности, рисках или тератогенности лекарств, которые они используют для лечения РА. Консультирование по контрацепции, таким образом, становится необходимым и должно быть

индивидуализировано [31]. Фармакокинетика препарата также должна учитываться при консультировании женщин о сроках безопасного наступления беременности [11, 12, 37].

Факторы, влияющие на фертильность при ревматоидном артрите.

Множественные факторы влияют на количество детей, у женщин с РА. Согласно проведенным исследованиям норвежского реестра, при оценке паритета у женщин с воспалительным артритом по сравнению с контрольными группой, более вероятно, что женщины с воспалительным артритом останутся бездетными по сравнению с контролем [40]. Кроме того, при проведении поперечного исследования отмечалось сокращение паритета беременности и родов женщин с установленным диагнозом РА до беременности по сравнению с пациентками имеющими по меньшей мере одного ребенка до диагноза РА [16, 24]. Только 1/5 часть опрошенных сообщили, что РА оказывает влияние на их решения о планировании семьи с учетом проблем, которые включали функциональную способность заботиться о своем ребенке, лекарствах и возможной наследуемости РА. Женщины в возрасте от 19 до 44 лет, которые считали РА как влияющий фактор в области планирования семьи, имели меньшее количество беременностей и меньшее количество детей по сравнению другими [2, 24]. При этом с точки зрения генетической наследуемости риск для потомства у пациентов с РА выше в три раза, чем у населения в целом [13].

В продольном исследовании среди женщин с РА, которые проявили интерес к большему числу детей, 55% сообщили о том, что имеют меньше детей, чем было желаемо. Женщины, сообщившие о проблемах с заболеванием или препаратами, оказывающими негативное воздействие на ребенка, имели меньшее количество беременностей. У пациенток, имевших меньшее количество детей, отмечались более высокие показатели бесплодия, но при этом не было различий в количестве самопроизвольных или медицинских абортов [8].

Исследования показывают, что фертильность при РА по-видимому не связана с уменьшением резерва яичников, оцениваемого с помощью уровней антимюллерова гормона (АМГ) [5]. Исследование Eudy A.M. показало, что уровень АМГ был несколько ниже у женщин с РА чем в контрольной группе, но причины бесплодия среди женщин с РА остаются неизвестными [4, 10, 19].

Датская национальная когорта беременных, родивших в период с 1996 по 2002 год показала [22], что женщины с началом РА до зачатия были более склонны к лечению бесплодия (9,8% против 7,6%). В нидерландское исследование PARA были включены женщины, которые были беременны или пытались забеременеть [6]. Из 245 пациенток у 42% беременность наступила более чем через 12 месяцев. Активность болезни, измеренная по показателю активности заболевания в 28 суставах (DAS28), была выше среди женщин, которые не планировали, и пациентов с более длительным сроком до беременности. Другими факторами, связанными с

более длительным сроком до наступления беременности, были возраст, нулевой паритет и использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и преднизона (0,75 мг/сут). При этом не было установлено, что время наступления беременности не связано с ревматоидным фактором (РФ) или антицитруллиновым белковым антителом или длительностью заболевания [6].

Другое исследование показало, что вспомогательные репродуктивные технологии более вероятно использовались у пациенток с РА (5,6% против 2,4%) [29]. Wallenius et al. отмечали, что женщины с воспалительным артритом, использовали вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) чаще (3,9% против 1,6%), но это не было статистически значимым с учетом возраста матери [39]. Вероятность рождения живого ребенка была значительно снижена у женщин с ревматоидным артритом, после применения ВРТ, по сравнению с женщинами без ревматоидного артрита. Результат исследования Norgard B.M. показал, что проблема была связана с нарушением вероятности имплантации эмбриона. Роль использования кортикостероидов до переноса эмбрионов должна стать предметом дальнейших исследований [30].

К сожалению, вопрос фертильности у больных РА сравнительно мало изучен. Считается, что РА не оказывает прямого воздействия на фертильность и репродуктивная способность у больных РА не отличается от таковой в общей популяции. Из факторов, способных повлиять на репродуктивную функцию у больных РА, особое значение придается приему отдельных лекарственных средств. Снижение фертильности возникает при дебюте и высокой активности заболевания в детском и подростковом возрасте, и как следствие, возникновение ановуляторного и нерегулярного менструального цикла, которым способствует длительное лечение цитотоксическими препаратами и глюкокортикоидами [1, 7, 8, 20].

Необъяснимая субфертильность чаще диагностируется у пациенток с РА, чем в общей популяции, и связана с предгравидарным применением НПВП. Несмотря на более высокую частоту возникновения бесплодия у женщин с РА, результаты лечения бесплодия у этих женщин благоприятны [7].

Некоторые нестероидные противовоспалительные препараты также могут обуславливать снижение фертильности, поскольку они задерживают развитие фолликулов и подавляют активность ресничек фаллопиевых труб. Сульфасалазин также может влияет на фертильность, вызывая олигоспермию и уменьшая подвижность сперматозоидов. Эти нарушения исчезают через 3 месяца после отмены препарата [35]. Метотрексат и циклофосфамид уменьшают продукцию спермы у мужчин, а у женщин циклофосфамид может вызывать гибель яйцеклетки. Учитывая неясные доказательства, пациенты, получающие лечение МТХ, должны быть проконсультированы о вероятности побочных эффектов МТХ и роли криоконсервации сперматозоидов [17, 42]. Не отмечено снижение фертильности при приеме таких препаратов как азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин А [21].

Эффект микофенолата мофетила изучен недостаточно. Не ухудшает фертильность согласно проведенным исследованиям инфликсимаб [34]. Ингибиторы ФНО способны поддерживать ремиссию у ревматологических больных и могут использоваться в первой половине беременности [32]. Когортное исследование Genest G., Spitzer K.A. показало, что женщины, которые прекратили свой терапию ингибиторами ФНО во время беременности, имели более высокий риск возникновения пери- или послеродовых вспышек по сравнению с теми, кто продолжал лечение на протяжении всей беременности [14].

Восемьдесят восемь живорождений из 130 беременностей были зарегистрированы в исследовании Британского общества ревматологических биологических регистров у пациентов, которые получали анти-ФНО до или во время беременности. Частота самопроизвольных абортов была самой высокой среди пациентов, подвергшихся воздействию анти-ФНО на момент зачатия (с MTX / LEF 33% и без MTX / LEF 24%). Это по сравнению с 17% самопроизвольных абортов у пациентов с предшествующим воздействием анти-ФНО и 10% самопроизвольных абортов в контрольной группе. Хотя результаты, полученные до настоящего времени, были многообещающими, нельзя сделать какие-либо уверенные выводы о безопасности анти-ФНО во время беременности. И, не имея убедительных доказательств, требуется придерживаться принципов, которые предполагают, что эти препараты следует избегать во время зачатия [38]. Учитывая влияние активного заболевания на фертильность и беременность, пациентам рекомендуется таргетная терапия [23, 27].

Снижение фертильности наблюдается при РА в сочетании с синдромом Шегрена (СШ) или антифосфолипидным синдромом (АФС), так как сопутствующая патология может оказывать влияние на репродуктивную функцию больной. Так, прослежена ассоциация СШ с эндометриозом, влияющего на фертильность [18, 36]. Развитие при АФС яичникового венозного тромбоза также способно вызывать снижение на фертильности [3]. Вместе с тем наличие антифосфолипидных антител также может ассоциироваться с бесплодием, при этом точные патогенетические механизмы их действия не установлены [15].

Преимущества и недостатки: В нашем обзоре была представлена информация о статьях из одной базы данных PubMed, что с одной стороны является ограничением нашего литературного обзора. В тоже время были проанализированы все имеющиеся там оригинальные статьи за 20-летний период с 1999 по 2018 год, что, несомненно, является его преимуществом. Ограниченное количество оригинальных публикаций говорит об актуальности представленной темы.

Выводы. К сожалению, вопрос фертильности у больных РА сравнительно мало изучен, это подтверждается малым количеством оригинальных исследований. При этом женщины с РА имеют более высокий риск неблагоприятных исходов беременности, и, следовательно, необходимо проводить тщательный

дородовой и послеродовой мониторинг с целью уменьшения этих осложнений. Вынашиванию беременности должны предшествовать тщательное планирование с учетом фармакотерапии и полная клиническая ремиссия ревматоидного артрита.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы изучить эти данные в отношении тяжести заболевания, используемых лекарств и наличия других сопутствующих заболеваний.

Вклад авторов и конфликт интересов: авторы в равной мере принимали участие в написании статьи и декларируют отсутствие конфликта интересов.

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование: Финансирование исследования сторонними организациями не осуществлялось.

Литература:

1. Akintayo R.O. et al. Is rheumatoid arthritis an innocent bystander in female reproductive problems? A comparative study of fertility in Nigerian women with and without rheumatoid arthritis // Eur. J. Rheumatol. 2018. Т. 5. № 3. С. 179–183.
2. Alvarez-Nemegyei J. et al. [Pregnancy outcomes before and after the onset of rheumatoid arthritis]. // Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. Т. 49. № 6. С. 599–604.
3. André M. et al. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome. // Arthritis Rheum. 2004. Т. 50. № 1. С. 183–6.
4. Bermas B.L., Sammaritano L.R. Fertility and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Fertil. Res. Pract. 2015. Т. 1. № 1. С. 13.
5. Brouwer J. et al. Levels of Serum Anti-Müllerian Hormone, a Marker for Ovarian Reserve, in Women With Rheumatoid Arthritis // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2013. Т. 65. № 9. С. 1534–1538.
6. Brouwer J. et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication // Ann. Rheum. Dis. 2015. Т. 74. № 10. С. 1836–1841.
7. Brouwer J. et al. Subfertility in Women With Rheumatoid Arthritis and the Outcome of Fertility Assessments // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2017. Т. 69. № 8. С. 1142–1149.
8. Clowse M.E.B. et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2012. Т. 64. № 5. С. 668–674.
9. Cush J.J., Kavanaugh A. Editorial: pregnancy and rheumatoid arthritis - do not let the perfect become the enemy of the good. // Curr. Opin. Rheumatol. 2014. Т. 26. № 3. С. 299–301.
10. Eudy A.M. et al. Fertility and Ovarian Reserve among Women with Rheumatoid Arthritis // J. Rheumatol. 2018. С. jrheum.180176.
11. Fautrel B., Benhamou M. Rhumatisme inflammatoire chronique et procréation // Gynécologie Obs. Fertil. 2007. Т. 35. № 9. С. 848–852.
12. Florea A., Job-Deslandre C. Polyarthrite rhumatoïde et grossesse // Presse Med. 2008. Т. 37. № 11. С. 1644–1651.
13. Frisell T. et al. Familial Risks and Heritability of Rheumatoid Arthritis: Role of Rheumatoid Factor/Anti-

Citrullinated Protein Antibody Status, Number and Type of Affected Relatives, Sex, and Age // *Arthritis Rheum.* 2013. T. 65. № 11. C. 2773–2782.

14. *Genest G., Spitzer K.A., Laskin C.A.* Maternal and Fetal Outcomes in a Cohort of Patients Exposed to Tumor Necrosis Factor Inhibitors throughout Pregnancy // *J. Rheumatol.* 2018. T. 45. № 8. C. 1109–1115.

15. *Guballa N. et al.* Ovulation induction and in vitro fertilization in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheum.* 2000. T. 43. № 3. C. 550–556.

16. *Gupta R. et al.* A comparative study of pregnancy outcomes and menstrual irregularities in northern Indian patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.* 2010. T. 30. № 12. C. 1581–1585.

17. *Gutierrez J.C., Hwang K.* The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2017. T. 13. № 1. C. 51–58.

18. *Haga H.J. et al.* Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: a case-control study. // *Scand. J. Rheumatol.* 2005. T. 34. № 1. C. 45–8.

19. *Henes M. et al.* Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels: Fig. 1 // *Rheumatology.* 2015. T. 54. № 9. C. 1709–1712.

20. *Huong D.L. et al.* Risk of ovarian failure and fertility after intravenous cyclophosphamide. A study in 84 patients. // *J. Rheumatol.* 2002. T. 29. № 12. C. 2571–6.

21. *Janssen N.M., Genta M.S.* The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. // *Arch. Intern. Med.* 2000. T. 160. № 5. C. 610–9.

22. *Jawaheer D. et al.* Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2011. T. 63. № 6. C. 1517–1521.

23. *Jong P.H.P., Dolhain R.J.E.M.* Fertility, Pregnancy, and Lactation in Rheumatoid Arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2017. T. 43. № 2. C. 227–237.

24. *Katz P.P.* Childbearing decisions and family size among women with rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.* 2006. T. 55. № 2. C. 217–223.

25. *Kishore S., Mittal V., Majithia V.* Obstetric outcomes in women with rheumatoid arthritis: Results from Nationwide Inpatient Sample Database 2003–2011 // *Semin. Arthritis Rheum.* 2019.

26. *Man Y.A. De et al.* Association of higher rheumatoid arthritis disease activity during pregnancy with lower birth weight: Results of a national prospective study // *Arthritis Rheum.* 2009. T. 60. № 11. C. 3196–3206.

27. *Murashima A.* [Treatment of patients with rheumatoid arthritis who desire to become pregnant–

successful pregnancy in three cases treated with etanercept]. // *Nihon Rinsho.* 2008. T. 66. № 11. C. 2215–20.

28. *Myasoedova E. et al.* Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007 // *Arthritis Rheum.* 2010. T. 62. № 6. C. 1576–1582.

29. *Nørgaard M. et al.* Rheumatoid arthritis and birth outcomes: a Danish and Swedish nationwide prevalence study // *J. Intern. Med.* 2010. T. 268. № 4. C. 329–337.

30. *Nørgård B.M. et al.* Decreased chance of a live born child in women with rheumatoid arthritis after assisted reproduction treatment: a nationwide cohort study // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. T. 78. № 3. C. 328–334.

31. *Østensen M.* Contraception and pregnancy counselling in rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. T. 26. № 3. C. 302–307.

32. *Østensen M. et al.* State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases // *Autoimmun. Rev.* 2015. T. 14. № 5. C. 376–386.

33. *Provost M., Eaton J.L., Clowse M.E.B.* Fertility and infertility in rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2014. T. 26. № 3. C. 308–314.

34. *Skomsvoll J.F. et al.* Drug insight: Anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 2007. T. 3. № 3. C. 156–64.

35. *Stone S., Khamashta M.A., Nelson-Piercy C.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reversible female infertility: is there a link? // *Drug Saf.* 2002. T. 25. № 8. C. 545–51.

36. *Takaya M. et al.* Sjögren's syndrome and pregnancy. // *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 1991. T. 16. № 2. C. 83–8.

37. *Tandon V.R. et al.* Pregnancy and rheumatoid arthritis. // *Indian J. Med. Sci.* 2006. T. 60. № 8. C. 334–44.

38. *Verstappen S.M.M. et al.* Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. T. 70. № 5. C. 823–6.

39. *Wallenius M. et al.* Pregnancy and delivery in women with chronic inflammatory arthritides with a specific focus on first birth // *Arthritis Rheum.* 2011. T. 63. № 6. C. 1534–1542.

40. *Wallenius M. et al.* Parity in patients with chronic inflammatory arthritides childless at time of diagnosis // *Scand. J. Rheumatol.* 2012. T. 41. № 3. C. 202–207.

41. *Wallenius M. et al.* Rheumatoid arthritis and outcomes in first and subsequent births based on data from a national birth registry // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2014. T. 93. № 3. C. 302–307.

42. Treatment of rheumatoid arthritis: unknown long-term effects. // *Prescrire Int.* 2001. T. 10. № 52. C. 55–61.

Контактная информация:

Мысаева Гаухар Муратовна – ассистент кафедры перинатологии, PhD докторант 3 года обучения по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая 103.

e-mail: gauhar_myssaeva@mail.ru

Телефон: 87076621600

Получена: 25 ноября 2018 / Принята: 17 января 2019 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 614.812:616.12-008.313.2.331.1(574)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В УСЛОВИЯХ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ

Женисгуль Ш. Тлегенова ¹, <https://orcid.org/0000-0002-3707-7365>

Бекболат К. Жолдин ¹, <http://orcid.org/0000-0002-4245-9501>

Гульмира З. Кудайбердиева ², <http://orcid.org/0000-0003-4099-8816>

Аян С. Абдрахманов ³, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

Андрей М. Гржибовский ^{1, 4-6}, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан;

² Центр последипломного образования и научных исследований, г. Бишкек, Киргизия;

³ Отделение интервенционной аритмологии, Национальный научный кардиохирургический центр, г. Астана, Республика Казахстан;

⁴ Северный Государственный медицинский университет, г. Архангельск, Российская Федерация;

⁵ Северо-Восточный федеральный университет, г. Якутск, Российская Федерация;

⁶ Казахский Национальный Университет им. Аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным фактором риска фибрилляции предсердий (ФП). Первичная профилактика ФП признана приоритетным направлением медицинской науки и практики.

Цель: изучить распространенность ФП и основные факторы риска, ассоциированные с ней у больных АГ без перенесенного коронарного события в условиях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП).

Методы: В одномоментное поперечное исследование включались пациенты с АГ в возрасте 40 лет и старше, посетившие клиники ПМСП с января по сентябрь 2018г (n=1121). Критерии исключения: пороки сердца, ишемическая болезнь сердца, нарушение функции щитовидной железы, тяжелые соматические заболевания. Потенциальными предикторами ФП были возраст, пол, вес, рост, окружность талии, индекс массы тела, систолическое, диастолическое и пульсовое артериальное давление, статус курения, сахарный диабет (СД), общий холестерин и креатинин сыворотки.

Ассоциации между ФП и указанными переменными изучались с использованием многофакторного логистического регрессионного анализа. Распространенность ФП и отношение шансов (ОШ) представлены с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Результаты: Распространенность ФП составила 4,7% (95% ДИ: 3,60-6,10). СД (ОШ=2,80; 95% ДИ: 1,40-5,58), возраст 60-69 лет (ОШ=4,18; 95% ДИ: 1,32-13,26), возраст 70 лет и старше (ОШ=27,68; 95% ДИ: 7,40-103,52), курение (ОШ=5,99; 95% ДИ: 2,62-13,70), окружность талии (ОШ=1,07; 95% ДИ: 1,04-1,10) и рост (ОШ=1,09; 95% ДИ: 1,03-1,15) были значимо связаны с ФП. У женщин ФП встречалась реже (ОШ=0,11; 95% ДИ: 0,04-0,32). Площадь под ROC кривой модели составила 87,3% (p<0,001). Чувствительность и специфичность модели составили 88,7% и 69,5%, соответственно.

Выводы: Распространенность ФП у больных АГ высокая. СД, возраст 60-69 лет, возраст 70 лет и выше, курение, абдоминальное ожирение и высокий рост были значимо связаны с ФП. У женщин распространенность ФП была меньше. Для снижения распространенности ФП у больных с АГ в Казахстане, особенно у мужчин, наряду с контролем АД, целесообразно контролировать выявленные факторы риска ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, распространенность, факторы риска, первичная медико-санитарная помощь.

Summary

PREVALENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AND ITS CORRELATES IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITHOUT CORONARY HEART DISEASE IN PRIMARY CARE SETTING

Zhenisgul Sh. Tlegenova ¹, <http://orcid.org/0000-0002-3707-7365>

Bekbolat K. Zholdin ¹, <http://orcid.org/0000-0002-4245-9501>

Gulmira Z. Kudaiberdieva ², <http://orcid.org/0000-0003-4099-8816>

Ayan S. Abdrakhmanov ³, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

Andrej M. Grjibovski ^{1, 4-6}, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ West Kazakhstan Marat Ospanov Medical University, Aktobe, Republic of Kazakhstan;

² Center of Postgraduate Education and Scientific Research, Bishkek, Kyrgyzstan;

³ Interventional Arrhythmology Department, National Research Cardiac Surgery Center, Astana, Republic of Kazakhstan;

⁴ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation;

⁵ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russian Federation;

⁶ Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Hypertension is a risk factor for atrial fibrillation (AF). Primary prevention of AF in hypertension patients is the ultimate goal of the medical and public health community.

Aim: assess the prevalence and factors associated with AF in hypertensive patients without coronary heart disease (CHD) in primary care setting.

Methods: A cross-sectional study was conducted in January-September 2018. Hypertensive patients 40 years and above visiting primary care clinics during the study period were recruited (n=1121). Exclusion criteria were rheumatic and congenital heart diseases, CHD, thyroid status disorders, and severe somatic diseases. Age, gender, weight, height, waist circumference(WC), body mass index, systolic, diastolic and pulse blood pressure, smoking, diabetes mellitus(DM), total cholesterol and serum creatinine were among potential predictors of AF. Independent associations between the abovementioned factors and AF were studied using multivariate logistic regression analysis. Prevalence estimates and odds ratios (OR) were presented with 95% confidence intervals (CI).

Results: The prevalence of AF was 4,7% (95% CI: 3,60-6,10). DM (OR=2,80; 95% CI: 1,40-5,58), age 60-69 (OR=4,18; 95% CI: 1,32-13,26), age 70 years and above (OR=27,68; 95% CI: 7,40-103,52) and smoking (OR=5,99; 95% CI: 2,62-13,70) had increased odds of AF compared to the reference categories. Positive associations were also observed between AF and WC (OR=1,07; 95% CI: 1,04-1,10) and height (OR=1,09; 95% CI: 1,03-1,15) included in the model as continuous variables. Women were less likely to have AF (OR=0,11; 95% CI: 0,04-0,32).

Conclusions: The prevalence of AF among hypertensive patients without CHD in primary care setting was high. DM, age-groups 60-69 years, 70 and above years, smoking, WC and height were positively associated with AF. Women were less likely to have AF. In addition to hypertension control management of modifiable risk factors of AF is required to reduce the prevalence of AF in Kazakhstani hypertensive patients, particularly among men.

Keywords: atrial fibrillation, hypertension, prevalence, risk factors, primary care setting.

Түйіндеме

БІРІНШІЛІК МЕДИКО-САНИТАРЛЫҚ КӨМЕК БЕРУ ДЕҢГЕЙІНДЕ АРТЕРИАЛЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ЖҮРЕКШЕЛЕР ЖЫБЫРЫНЫҢ ТАРАЛУЫ ЖӘНЕ БАЙЛАНЫСТЫ ФАКТОРЛАРЫ

Женисгуль Ш. Тілегенова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-3707-7365>

Бекболат К. Жолдин ¹, <http://orcid.org/0000-0002-4245-9501>

Гульмира З. Құдайбердиева ², <http://orcid.org/0000-0003-4099-8816>

Аян С. Абдрахманов ³, <https://orcid.org/0000-0001-6315-5016>

Андрей М. Гржибовский ^{1, 4-6}, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Батыс Қазақстан Марат Оспанов атындағы медицина университеті, Ақтөбе қ., Қазақстан Республикасы;

² Жоғары оқу орнынан кейінгі білім беру және ғылым орталығы, Бішкек қ., Қырғызстан;

³ Интервенциялық аритмология бөлімшесі, Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ Солтүстік Мемлекеттік Медициналық университеті, Архангельск қ., Ресей;

⁵ Солтүстік-Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

⁶ Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Артериялық гипертензия (АГ) жүрекшелер жыбыры (ЖЖ) дамуының ең кеңінен таралған қауіп факторы болып табылады. ЖЖ біріншілік алдын алу денсаулық сақтауда ауыртпалықты азайтады және науқастардың болжамын жақсартады.

Мақсаты: Біріншілік медико-санитарлық көмек беру (БМСК) деңгейінде жүректің коронарлық ауруынсыз АГ бар науқастардағы ЖЖ-мен байланысты қауіп факторлары және олардың таралуын бағалау.

Материалдар мен әдістер: Бір мезгілдік зерттеуге 2018 жылдың қаңтар айы мен қыркүйек айы аралығында (n=1121) БМСК клиникасына келген 40 жастан бастап АГ бар науқастар кірді. Еңгізбеу критерийлері: ЖКА, қалқанша безі қызметінің бұзылуы, ауыр ағымдағы соматикалық аурулар. ЖЖ предикторлары ретінде науқастың жасы, жынысы, бойының ұзындығы, салмағы, систолалық, диастолалық және пульстік артериялық қан қысымы, темекі тарту статусы, қант диабеті (ҚД), жалпы холестерин, сары судағы креатинин мөлшері қарастырылды. Аталған

предикторлар және ЖЖ арасындағы байланыс көп факторлы логистикалық регрессиялық анализді қолдану арқылы зерттелді. ЖЖ-ң таралуымен мүмкіншілік қатынасы (МҚ) 95% сенімділік интервалымен көсетілді (СИ).

Нәтижелер: ЖЖ-ң таралуы 4,7% құрады (95% СИ: 3,60-6,10). ҚД (МҚ=2,80; 95% СИ: 1,40-5,58), 60-69 жас аралығы (МҚ=4,18; 95% СИ: 1,32-13,26), 70 жас және одан жоғары (МҚ=27,68; 95% СИ: 7,40-103,52), темекі тарту (МҚ=5,99; 95% СИ: 2,62-13,70), мықын өлшемі (МҚ=1,07; 95% СИ: 1,04-1,10), бойының ұзындығы (МҚ=1,09; 95% СИ: 1,03-1,15) ЖЖ-мен мәнді байланыста. Әйелдер арасында ЖЖ-ның таралуы төмен (МҚ=0,11; 95% СИ: 0,04-0,32). ROC қисығы астындағы модель ауданы 87,3% құрады ($p < 0.001$). Оның сезім талдығы мен арна малығы 88,7% және 69,5% сәйкесінше.

Қорытынды: ЖКА артериялық гипертензиясы бар науқастарда ЖЖ-ның таралуы жалпы жиі. ҚД, 60-69 жас аралығы, 70 жас және одан жоғары, темекі тарту, абдоминальды семіру және бой ұзындығы ЖЖ-мен мәнді байланыста. ЖЖ әйелдер арасында таралуы азырақ. АГ бар науқастарда, әсіресе ер адамдар арасында ЖЖ дамуын азайту үшін, АҚҚ бақылаумен қатар ЖЖ-ң көрсетілген қауіп факторларын бақылауды қажет етеді.

Түйін сөздер: жүрекшелер жыбыры, артериальдық гипертензия, таралуы, қауіп факторлары, біріншілік медико-санитарлық көмек.

Библиографическая ссылка:

Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З., Абдрахманов А.С., Гржибовский А.М. Распространенность фибрилляции предсердий и ассоциированные факторы у больных артериальной гипертензией в условиях первичной медико-санитарной помощи // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 44-54.

Tlegenova Zh.Sh., Zholdin B.K., Kudaiberdieva G.Z., Abdrakhmanov A.S., Grjibovski A.M. Prevalence of atrial fibrillation and its correlates in hypertensive patients without coronary heart disease in primary care setting // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 44-54.

Тлегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кудайбердиева Г.З., Абдрахманов А.С., Гржибовский А.М. Біріншілік медико-санитарлық көмек беру деңгейінде артериялық гипертензиясы бар науқастардағы жүрекшелер жыбырының таралуы және байланысты факторлары // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 44-54.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением сердечного ритма. Распространенность ФП среди взрослого населения в возрасте 21 год и старше составляет около 3% [16]. Мировым медицинским сообществом ФП признается социально значимой пандемией [9]. Рост числа больных с ФП связывается с увеличением доли лиц пожилого возраста, улучшением диагностики ФП и широкой распространенностью кардиометаболических факторов риска, прежде всего, артериальной гипертензии (АГ), ожирения, сахарного диабета (СД) и синдрома обструктивного апноэ сна [15].

АГ присутствует у 40% взрослого населения развитых стран и занимает первое место среди причин появления ФП [27]. ФП представляет серьезную медико-социальную проблему, в связи с увеличением риска ишемического инсульта (ИИ), инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, хронической болезни почек, деменции, высокой инвалидизации и смертности у этой категории больных [29].

Выявление на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) лиц, имеющих высокий риск развития этой аритмии, проведение у них активных профилактических мероприятий с целью устранения факторов риска и раннего её обнаружения является приоритетным направлением в борьбе с эпидемией ФП [20].

Больные с впервые выявленной ФП имеют высокий риск ИИ в 67-90% случаев [31]. Своевременно начатое лечение антикоагулянтами снижает риск ИИ на 67%, а общую смертность на 26% [17].

Профилактика, основанная на стратегии высокого риска, отражена в официальных рекомендациях по диагностике и лечению коронарной болезни сердца (КБС), АГ, инсульта [30,34,28]. Однако, как эти мероприятия помогают в первичной профилактике ФП информации недостаточно.

Исследователи едины во мнении, что вероятность выявления ФП у больных АГ высока, не зависит от региона проживания и национальности, ассоциирована с увеличением риска осложнений. Однако, факторы, связанные с риском ФП, в разных популяциях могут быть, как общими, так и различаться [6].

Насколько известно авторам, результаты исследований по ассоциации АГ и ФП в Казахстане в международных рецензируемых журналах не публиковались.

Цель исследования: изучить распространенность ФП и основные факторы риска, ассоциированные с ней у больных с АГ без перенесенного коронарного события в условиях ПМСП.

Материалы и методы исследования. Исследование одномоментное поперечное. Выборка сформирована методом последовательного отбора из популяции пациентов, посетивших поликлиники ПМСП г. Актобе в период с января по сентябрь 2018 г. **Критерии включения:** городские жители в возрасте 40 лет и старше с АГ без перенесенного коронарного события (ОИМ, ПИКС, прогрессирующая стенокардия, стенокардия напряжения выше II ФК, согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов (1971г.), реваскуляризация коронарных сосудов). **Критерии исключения:** ревматические и врожденные

пороки сердца, нарушения тиреоидного статуса, тяжелые соматические заболевания, беременность, вторичная АГ. Критериям исследования соответствовало 1121 больных.

Тема исследования одобрена локальным этическим комитетом ЗКГМУ (протокол № 12 от 29 сентября 2016 г). Все участники исследования ознакомились и подписали информированное согласие.

Диагноз АГ устанавливали, согласно рекомендациям по лечению АГ ESH/ESC 2013 г, при повышении систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм ртст и/или повышение диастолического артериального давления (ДАД) ≥ 90 мм ртст или указание на прием гипотензивного препарата [26].

ФП документировалась по результатам ЭКГ покоя и/или 24 часового Холтеровского мониторирования (ХМ). За ФП принимался нерегулярный желудочковый ритм с отсутствием зубцов Р, длительностью ≥ 30 сек [22].

Для оценки риска ТЭО использовалась шкала CHA₂DS₂-VASc, где С – хроническая сердечная недостаточность с ФВ менее 40% (1 балл); Н – артериальная гипертензия (1 балл); А² – возраст старше 75 лет (2 балла); D – сахарный диабет (1 балл); S² – инсульт /ТИА/ системная эмболия в анамнезе (2 балла); V – поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, поражение периферических артерий, атеросклероз аорты) (1 балл); А – возраст 65-74 лет (1 балл); S – женский пол (1 балл). При результате ≥ 2 балла у мужчин и ≥ 3 балла у женщин риск оценивался как высокий [24].

В регистрационную карту вносили возраст, пол, рост, вес, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ). Рост, вес, ОТ измеряли по общепринятой методике [35]. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле, как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Абдоминальное ожирение (АО) устанавливали, если ОТ ≥ 80 см у женщин, ≥ 94 см у мужчин [5]. Статус курения (некурит/курит) вносился со слов пациента. Лица, которые бросили курить более года назад, вносились в категорию некурящих пациентов, а которые бросили менее года назад – в категорию курящих. СД устанавливался при глюкозе натощак $\geq 7,0$ ммоль (126 мг /дл) или использовании сахароснижающих препаратов, или при наличии истории СД. Нарушение толерантности к глюкозе устанавливали при показателе 6,0-6,9 мм/л [21].

Офисное измерение САД и ДАД проводили устройством Omron M6 Comfort (OMRON, Япония) по правилам, изложенным в рекомендациях по лечению АГ. Пульсовое артериальное давление (ПАД) рассчитывали по формуле (САД – ДАД).

Материалом для лабораторного исследования служила сыворотка крови. Все исследования проводили на аппарате Architect 4000 (USA). У больных определяли общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), сахар, креатинин. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI (2011г) [33].

Стандартная ЭКГ покоя выполнялась на 6/12 канальном электрокардиографе CARDIOFAX ECG 1550 Nihon Kohden (Япония), ХМ проводили на аппарате «Кардиотехника-07-АД-3/12Р» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета статистических программ STATA v.15 (Stata Inc, TX, USA) [3]. Для определения нормальности распределения количественных переменных использовался метод Колмогорова - Смирнова. Переменные с нормальным распределением представлены как среднее и стандартное отклонение. Переменные с негауссовым распределением представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Для сравнения количественных переменных применялся критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные представлены в виде процентов и сравнивались с помощью критерия хи – квадрат Пирсона. Для определения факторов, связанных с ФП, применен многофакторный логистический регрессионный анализ (ЛРА) для бинарной переменной отклика методом последовательного исключения переменных для создания окончательной модели [4]. ФП вводилась в модель как зависимая дихотомическая переменная. Возраст, пол, вес, рост, окружность талии, ИМТ, САД, ДАД, ПАД, курение, СД, креатинин, общий холестерин были использованы как независимые переменные. Результаты представлены в виде отношений шансов (ОШ) и 95% доверительных интервалов (ДИ). Распространенность ФП представлена с 95% ДИ, рассчитанным по методу Уилсона. Для расчетов чувствительности и специфичности модели проведен ROC-анализ. Критический уровень значимости для всех статистических процедур был 0,05.

Результаты

Из 1121 пациентов ФП была документирована у 53. Распространенность ФП у больных АГ без клинических проявлений ИБС составила 4,7% (95% ДИ: 3,60-6,10). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице №1.

Пациенты с ФП были старше пациентов без ФП в среднем на 5 лет (63 и 58 лет, соответственно; $p < 0,001$), имели большую массу тела (90,2 и 78,2, соответственно; $p < 0,001$), чаще курили (39,6% и 18,0%, соответственно, $p < 0,001$), чаще наблюдались с СД II типа (30,2% и 12,1%, соответственно, $p < 0,001$), имели больший ИМТ (32,2 и 29,2 кг/м², соответственно, $p < 0,001$) и большую окружность талии (100,9 и 94,0 см, соответственно, $p < 0,001$). У пациентов с ФП был выше рост, чем у больных без ФП (163 и 162 см, соответственно, $p < 0,001$). Они имели более высокий уровень креатинина (78,8 и 71,1 ммоль/л, соответственно, $p < 0,001$), более низкую СКФ (75,0 и 91,0 мл/мин/1,73 м², соответственно, $p < 0,001$) и более высокое ПАД (58 и 50 мм рт ст, соответственно, $p = 0,025$).

Результаты многофакторного ЛРА представлены в таблице № 2. Отношение шансов (ОШ) иметь ФП составило для возраста 50-59 лет ОШ=0,95;(95%ДИ: 0,27-3,29), 60-69 лет ОШ=4,18;(95%ДИ:1,32-13,26), для возраста 70 лет и старше ОШ=27,68;(95%ДИ: 7,40-103,52), для курения ОШ=5,99; (95%ДИ: 2,62-13,70), для СД II типа ОШ=2,80; (95%ДИ: 1,40-5,58), для ОТ ОШ=1,07; (95% ДИ: 1,04-1,10), для роста ОШ=1,09; (95%ДИ: 1,03-1,15). Женщины имели меньший риск развития ФП, чем мужчины ОШ=0,11;(95% ДИ: 0,04-0,32).

Таблица 1.

Характеристика больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и без ФП

Переменные	Пациенты с ФП (N=53)	Пациенты без ФП(N=1068)	p
Мужчины, n(%)	23 (43,4)	437(40,9)	0,309
Возраст, лет	63(59-68)	58(52-63)	<0,001
40-49, n(%)	4(7,5)	202 (18,9)	
50-59, n(%)	10(18,9)	436(40,8)	
60-69, n(%)	27(50,9)	354 (33,2)	
70 истарше, n(%)	12(22,7)	76 (7,1)	
Вес, кг	90,2(76,5-101,5)	78,2(69,5-88,5)	<0,001
Рост, см	163,2(157,8-170,2)	162,3(156,8-169,3)	<0,001
Курение, n (%)	21(39,6%)	192(18,0%)	<0,001
Сахарный диабет, n(%)	16(30,2%)	129(12,0%)	<0,001
Индекс массы тела, кг/м ²	32,2(28,4-36,8)	29,2(26,3-32,7)	<0,001
Окружность талии, см	100,9(94,0-112,0)	94,0(89,8-99,0)	<0,001
Абдоминальное ожирение, n(%)	51(96,2)	959(89,8)	0,125
САД, ммртст	142(134-158)	140(140-150)	0,668
ДАД, мм ртст	90(81-93)	90(88-97)	0,112
ПАД, мм ртст	58(49-65)	50(49-60)	0,025
Общий холестерин, моль/л	5,6(4,9-6,2)	6,0(5,2-6,0)	0,346
Креатинин, моль/л, N= 935	78,8(71,1-92,0)	71,1(65,0-82,0)	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73м ² , N = 935	75(68-81)	91(80-103)	<0,001
CHA2DS2VASc, баллы	3(2-4)	2(1-2)	<0,001

Примечание: ФП- фибрилляция предсердий, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД - диастолическое артериальное давление, ПАД - пульсовое артериальное давление

Таблица 2.

Факторы, связанные с фибрилляцией предсердий по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа.

Переменные	Модель	
	B(SE)	ОШ (95% ДИ)
Женский пол	-2,11	0,11(0,04-0,32)
Возраст 50-59	-0,09	0,91(0,27-3,29)
Возраст 60-69 лет	1,31	4,18 (1,32-13,26)
Возраст 70 и старше	3,22	27,68(7,40-103,52)
Рост	0,07	1,09(1,03-1,15)
Окружность талии	0,07	1,07(1,04-1,10)
Курение	1,75	5,99(2,62-13,70)
Сахарный диабет	1,03	2,80(1,40-5,58)
Константа	-22,84	

Площадь под ROC кривой у финальной модели составила 87,3% (график 1).

Наилучшую прогностическую ценность модели (чувствительность 88,7%, специфичность 69,5%, прогностическая ценность положительного теста 14,9%, прогностическая ценность отрицательного теста 99%) получили для точки разделения 0,037 (график 2).

С увеличением возраста курение (график 3) и сахарный диабет (график 4) оказывали более выраженное влияние на риск возникновения ФП, как у мужчин, так и у женщин.

Обсуждение результатов

По данным нашего исследования распространенность ФП у больных АГ без клинических проявлений ИБС составила 4,7%. Это больше, чем в общей популяции городских жителей Казахстана 3,3% [1].

График 1. Результат ROC анализа.

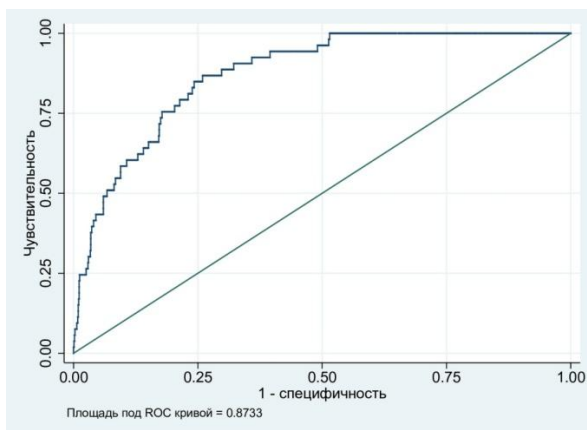


График 2. Чувствительность и специфичность модели в зависимости от точки разделения модели.

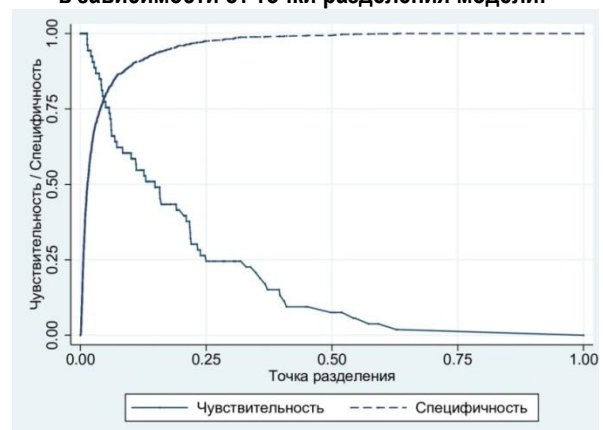


График 3. Вероятность наличия ФП у мужчин (слева) и женщин (справа) в разных возрастных группах в зависимости от курения.

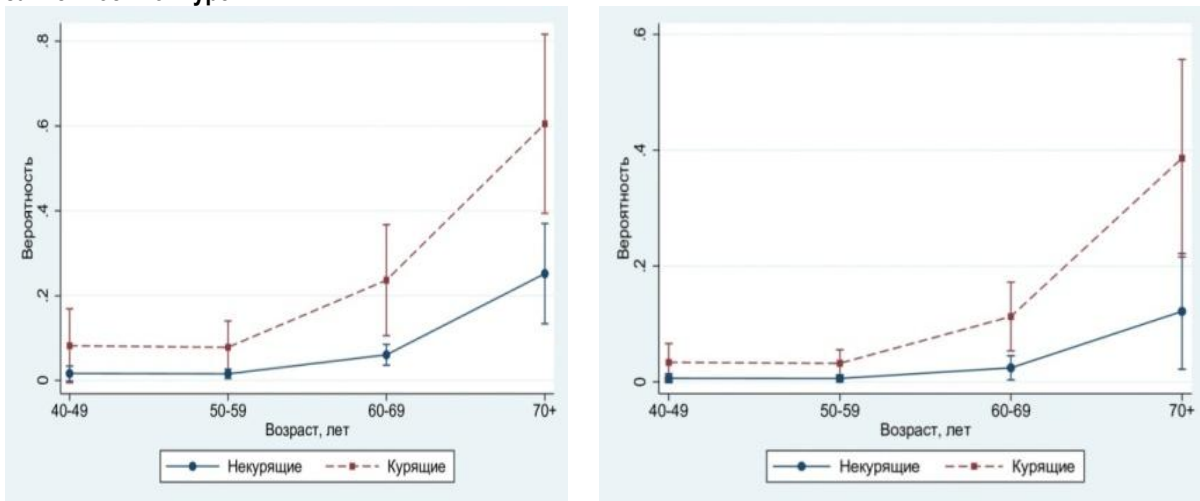
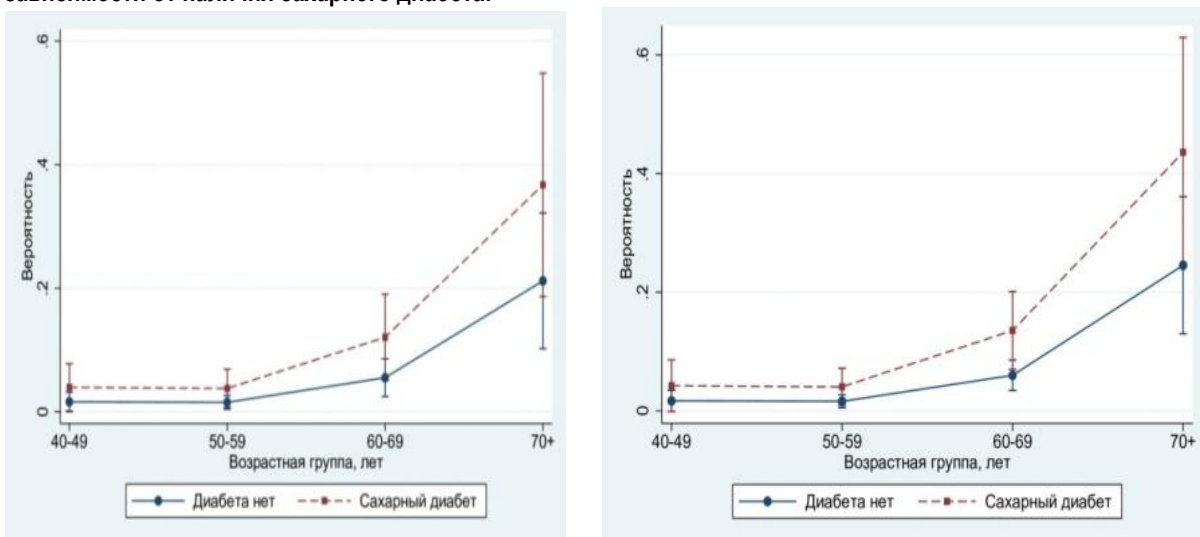


График 4. Вероятность наличия ФП у мужчин (слева) и женщин (справа) в разных возрастных группах в зависимости от наличия сахарного диабета.



Риск ФП увеличивался с возрастной категории 60-69 лет, и был максимальным у лиц в возрасте 70 лет и старше. ФП ассоциировалась с СД II типа, курением, абдоминальным ожирением и высоким ростом и мужским полом. Воздействие курения и СД на риск ФП с возрастом становились более выраженными (графики 3 и 4). Модель хорошо различала больных с ФП, площадь под ROC кривой составила 87,3%, однако для прогнозирования ФП в клинической практике модель следует применять с большой осторожностью из-за низкого показателя прогностической ценности положительного результата.

Эпидемиологические исследования, проведенные в общей популяции жителей Северной Америки, Европы и Австралии демонстрируют увеличение случаев ФП в возрасте 65 - 80 лет [12]. В нашем исследовании случаи ФП стали расти с возрастной категории 60-69 лет, средний возраст пациентов с АГ и ФП составил 63 года. Развитие ФП в более раннем возрасте у больных с АГ является установленным фактом и указывает на более раннее ремоделирование сердца и старение сосудов [18].

По данным, приведенным в обзоре Darae Ko и соавторов в Северной Америке, Европе и Австралии ФП встречается у мужчин в 1,5-2 раза чаще, чем у женщин, тогда как гендерные различия ФП в Азиатской популяции менее последовательны. Например, распространенность ФП в Турции у мужчин и женщин составляет 1,6% и 0,9%, в Китае 0,9% и 0,7%, в Корее 1,2% и 0,4%, в Японии 1,4% и 0,4%, в Таиланде 0,4% и 0,4%, в Иране 1,3% и 4,3%, соответственно [23]. В нашем исследовании женский пол имел меньше риск ФП, чем мужской ОШ 0,11(95% ДИ 0,04-0,32).

В отношении курения и ФП выводы исследователей являются противоречивыми. Большинство авторов демонстрируют прямую связь курения и ФП. Однако, согласно результатам исследования Danish Diet, Cancer, and Health Study курение не было предиктором ФП [14]. В исследовании CHARGE-AF курение являлось слабым фактором риска ФП [7]. Принимая во внимание существующие разногласия, было спланировано исследование ARIC. В нем оценивалась связь между курением и ФП в проспективном наблюдении [11]. Спустя 16 лет, исследователи пришли к заключению,

что курение связано с ФП, независимо от пола и расы. Бывшие курильщики имеют на 32%, а продолжающие курить на 105% выше риск развития ФП, по сравнению с теми, кто никогда не курил. В нашем исследовании курение было напрямую связано с ФП ОШ 5,99 (95% ДИ 2,62-13,70).

Для изучения роли СД в развитии ФП был проведен метаанализ 7 когортных и 4 исследований случай-контроль. Общее число наблюдений составило 1686097 человек и 108703 случаев ФП. Авторы метаанализа пришли к выводу, что лица с СД имеют на 39% больше риск ФП по сравнению с лицами без СД [19]. Кроме того, у больных с ФП СД ассоциируется с более высоким риском ТЭО [24]. В нашем исследовании СД увеличивал шанс ФП ОШ=2,80; (95% ДИ 1,40-5,58). Между тем нельзя не отметить, что хороший гликемический контроль по уровню гликированного гемоглобина уменьшает риск ФП у больных СД [13].

Ожирение широко распространено в общей популяции и вносит второй по значимости вклад в развитие ФП после АГ. У лиц азиатской национальности по данным исследования CohortBioBank, как общее, так и абдоминальное ожирение увеличивают риск ФП [25]. У наших больных с АГ средние показатели ОТ в группах с ФП и без ФП соответствовали критериям абдоминального ожирения. Увеличение ОТ было предиктором ФП ОШ=1,07; (95% ДИ: 1,04-1,10). Пациенты с АГ и ожирением, как общим, так и абдоминальным, должны быть проинформированы врачом, что у них имеются риски не только СД, ИБС, ХСН, но и риск развития ФП с неблагоприятными клиническими исходами.

По некоторым данным, существует парадокс ожирения для больных с ФП [8]. Однако, эксперты подчеркивают, что данное утверждение необходимо подтвердить в длительном проспективном исследовании.

Среди значимых факторов риска, описанных для ФП, есть и высокий рост. Гипотеза о связи роста и риска ФП была проверена в исследовании Cardiovascular Health Study [32]. Исследователи пришли к заключению, что рост связан с риском ФП, кроме того, включение роста в модели риска ФП способствует улучшению прогнозирующей способности модели. В нашем исследовании рост увеличивал риск ФП ОШ 1,09; (95% ДИ: 1,03-1,15). Наличием данной связи можно объяснить, что ИМТ, содержащий в знаменателе рост в квадрате, плохо ассоциировался с риском ФП у наших больных.

Следует подчеркнуть, наиболее часто пациенты с АГ имеют сочетание факторов риска, что значительно усиливает вероятность развития ФП. Важно выявлять факторы риска ФП и проводить первичную профилактику, как можно раньше. Длительное воздействие этих факторов приводит к необратимым изменениям в сердце [20]. Согласно данным нашего исследования с возрастом курение и СД оказывают более выраженный эффект на риск ФП. Причем у женщин и мужчин это влияние реализуется по-разному (график 3 и 4).

Надо признать, что генетические факторы играют более значимую роль в этиологии ФП, по сравнению с

ИБС. Но, как показало исследование ARIC, факторы риска все же отвечают за 50% случаев ФП [20].

СД, ожирение, курение и пожилой возраст, присутствующие в нашей модели, являются установленными факторами риска бессимптомной ФП [10]. Бессимптомное течение аритмии приводит к тому, что одна треть пациентов узнают о присутствии у них ФП после ИИ или присоединение ХСН. Пациентов с АГ и высоким риском ФП рекомендуется обучать регулярной пальпации пульса, чтобы обнаружить его неритмичность. Длительная или интермиттирующая запись ЭКГ улучшают диагностику бессимптомной и пароксизмальной ФП [22]. Приборы для такой записи ЭКГ становятся не обременительными для пациентов [2].

Достоинства исследования: мы оценили распространенность и факторы риска ФП в популяции пациентов с АГ без перенесенного коронарного события. Эта категория больных является самой распространенной среди лиц с АГ и наблюдается врачами ПМСП, которые испытывают трудности в ведении больных с аритмиями. В исследовании продемонстрирован вклад в развитие ФП клинических показателей, доступных для динамического наблюдения и анализа в условиях ПМСП. Результаты исследования могут помочь в обнаружении бессимптомной и пароксизмальной форм ФП, что позволит раньше назначить эффективное лечение для профилактики ТЭО, ХСН и смерти у больных с АГ.

Ограничения исследования связаны с ретроспективным анализом случаев ФП, кроме того, мы не располагали данными по длительности АГ, приему алкоголя, физической активности и медикаментозной терапии пациентов. Это может внести некоторую неточность в оценку шансов ФП. Возможно, что часть эпизодов пароксизмальной и бессимптомной ФП не была документирована по данным ЭКГ и 24 часового ХМ.

Заключение

Результаты нашего исследования показали, что распространенность ФП у больных АГ без клинических проявлений ИБС высокая. Возраст 60-69 лет, 70 лет и выше, курение, сахарный диабет, окружность талии и рост являются значимыми предикторами ФП. Наряду с контролем АД у больных АГ, как можно раньше необходимо проводить мероприятия, направленные на снижение распространенности модифицируемых факторов риска развития ФП, как курение, ожирение и сахарный диабет.

Благодарности: Авторы выражают благодарность резидентам-кардиологам кафедры внутренних болезней №2 ЗКМУ имени Марата Оспанова *Изатовой Рабиге, Мустафиной Алтынуль, Мустафеевой Акмарал и Айткалиеву Дастану*, которые оказали помощь в сборе клинического материала.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование: Работа является инициативной и выполняется в рамках программы PhD докторантуры. Финансирование исследования сторонними организациями не осуществлялось.

Вклад авторов:

Тлегенова Ж.Ш. – разработка концепции и дизайна исследования, исполнитель исследования, написание 1 варианта статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Жолдин Б.К., Абдрахманов А.С., Кудайбердиева Г.З. – руководство исследованием, разработка концепции и дизайна исследования, правка статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Гржибовский А.М. – статистическая обработка материала, правка статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Литература:

1. *Акпанова Д.М., Беркинбаев С.Ф., Мусагалиева А.Т., Оспанова Д.А.* Распространенность и Основные факторы риска развития фибрилляции предсердий // Вестник КазНМУ. 2016. №2. С.70-76.
2. *Тлегенова Ж.Ш., Кудайбердиева Г.З., Жолдин Б.К., Абдрахманов А.С.* Скрининг на фибрилляцию предсердий // Клиническая медицина Казахстана. 2018. №1(47). С.18-24. doi:110.23950/1812-2892-JCMK-00542
3. *Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М.* Программное обеспечение для статистической обработки данных Stata: введение // Экология человека. 2014. №1. С. 60-63.
4. *Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М.* Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и Здравоохранение. 2017. № 4. С. 5-26
5. *Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity // Circulation.* 2009, 120(16), p.1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
6. *Allan V., Honarbakhsh S., Casas JP., Wallace J., Hunter R., Schilling R., Perel P., Morley K., Banerjee A., Hemingway H.* Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants // *ThrombHaemost.* 2017, 117(5), p.837-850. doi: 10.1160/TH16-11-0825
7. *Alonso A., Krijthe B.P., Aspelund T., Stepas K.A., Pencina M.J., Moser C.B., Sinner M.F., Sotoodehnia N. et al.* Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium // *J Am Heart Assoc.* 2013, 2(2):e000102. doi: 10.1161/JAHA.112.000102
8. *Badheka A.O., Rathod A., Kizilbash M.A., Garg N., Mohamad T., Afonso L., Jacob S.* Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity

paradox // *Am J Med.* 2010,123(7),p. 646-51. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.11.026

9. *Boriani G., Diemberger I.* Globalization of the epidemiologic, clinical, and financial burden of atrial fibrillation // *Chest.* 2012, 142(6), p.1368-1370. doi: 10.1378/chest.12-1091

10. *Boriani G., Laroche C., Diemberger I., Fantecchi E., Popescu M.I., Rasmussen L.H., Sinagra G., Petrescu L., Tavazzi L., Maggioni A.P., Lip G.Y.* Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry // *Am J Med.* 2015, 128(5), p.509-18.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014

11. *Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Folsom A.R., Duval S., Soliman E.Z., Ambrose M., Eberly L.E., Alonso A.* Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Heart Rhythm.* 2011,8(8), p.1160-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.03.038

12. *Davis R.C., Hobbs F.D., Kenkre J.E., Roalfe A.K., Iles R., Lip G.Y., et al.* Prevalence of atrial fibrillation in the general population and in high-risk groups: the ECHOES study // *Europace.* 2012, 14(11), p.1553-1559. doi:10.1093/europace/eus087

13. *Dublin S., Glazer N.L., Smith N.L., Psaty B.M., Lumley T., Wiggins K.L., Page R.L., Heckbert S.R.* Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation // *J Gen Intern Med.* 2010, 25(8),p.853-8. doi: 10.1007/s11606-010-1340-y

14. *Frost L., Hune L.J., Vestergaard P.* Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study // *American Journal of Medicine.* 2005, 118, p.489-495

15. *Gorenk B., Pelliccia A., Benjamin E.J., Boriani G., Crijns H.J., Fogel R.I., et al.* European Heart Rhythm Association (EHRA)/ European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) // *Europace.* 2017, 19(2), p.190-225. doi: 10.1093/europace/euw242

16. *Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R, Leibowitz M.* Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation // *J Am Heart Assoc.* 2015, Jan 21;4(1):e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.001486

17. *Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I.* Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med.* 2007, 146(12), p.857-867

18. *Harvey A., Montezano A.C., Touyz R.M.* Vascular biology of ageing-Implications in hypertension // *J Mol Cell Cardiol.* 2015, 83, p.112-21. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.011

19. *Huxley R.R., Fillion K.B., Konety S., Alonso A.* Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation // *AmJCardiol.* 2011, 108(1), p.56-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004

20. *Huxley R.R., Lopez F.L., Folsom A.R., Agarwal S.K., Loehr L.R., Soliman E.Z., et al.* Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and

borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation*. 2011, 123, p.1501-8. doi:10.1161/circulationaha.110.009035

21. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Apr; 104(1):1-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.001

22. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur Heart J*. 2016, 37(38), p.2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210

23. Ko D., Rahman F., Schnabel R.B., Yin X., Benjamin E.J., Christophersen I.E. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis // *Nat Rev Cardiol*. 2016, 13(6), p.321-32. doi: 10.1038/nrcardio.2016

24. Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest*. 2010, 137(2), p. 263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584

25. Long M.J., Jiang C.Q., Lam T.H., Xu L., Zhang W.S., Lin J.M., Ou J.P., Cheng K.K. Atrial fibrillation and obesity among older Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study // *Int J Cardiol*. 2011, 148(1), p. 48-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.10.022

26. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. 2013, 31(7), p.1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.00000431740.32696.cc

27. Manolis A.J., Rosei E.A., Coca A., Cifkova R., Erdine S.E., Kjeldsen S., Lip G.Y., Narkiewicz K., Parati G., Redon J., Schmieder R., Tsioufis C., Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension // *J Hypertens*. 2012, 30(2), p.239-52. doi:10.1097/HJH.0b013e32834f03bf

28. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L.T., Bravata D.M., Chaturvedi S., Creager M.A., Eckel R.H., Elkind M.S., Fornage M., Goldstein L.B., Greenberg S.M., Horvath S.E., Iadecola C., Jauch E.C., Moore W.S., Wilson J.A. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension // *Stroke*. 2014, 45(12), p. 3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046

29. Odotayo A., Wong C.X., Hsiao A.J., Hopewell S., Altman D.G., Emdin C.A. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2016, 6; 354:i4482. doi: 10.1136/bmj.i4482

30. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur Heart J*. 2016, 37(29), p.2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

31. Potpara T.S., Polovina M.M., Marinkovic J.M., Lip G.Y. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study // *Int J Cardiol*. 2013, 168(5), p.4744-4749. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.234

32. Rosenberg M.A., Patton K.K., Sotoodehnia N., Karas M.G., Kizer J.R., Zimetbaum P.J., Chang J.D., Siscovick D., Gottdiener J.S., Kronmal R.A., Heckbert S.R., Mukamal K.J. The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study // *Eur Heart J*. 2012, 33(21), p. 2709-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehs301

33. Verbeke F., Lindley E., Van Bortel L., Vanholder R., London G., Cochat P., et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application // *Nephrol Dial Transplant*. 2014, 29(3), p.490-6. doi: 10.1093/ndt/gft321

34. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J Hypertens*. 2018, 36(10), p.1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940

35. World Health Organization. Guide to Physical Measurements (Step 2). WHO STEPS Surveillance. Geneva: World Health Organization; 2008

References:

1. Akpanova D.M., Berkinbaev S.F., Musagalieva A.T., Ospanova D.A. Rasprostranennost' i Osnovnye factory riska razvitiya fibrillyatsii predserdii [The prevalence and major risk factors for atrial fibrillation] // *Vestnik Kaz NMU* [J Vestnik KazNMU]. 2016. №2 pp.70-76 [in Russian].
2. Tlegenova Zh., Kudaiberdieva G., Zholdin B., Abdrakhmanov A. Skrining na fibrillyatsiyu predserdii [Screening for atrial fibrillation] // *Klinicheskay meditsina Kazakhstana* [J Clin Med Kaz]. 2018,1(47), p.18-24 doi:110.23950/1812-2892-JCMK-00542 [in Russian]
3. Unguryanu T.N., Grijbovski A.M. Programmoe obespechenie dlya statisticheskoi obrabotki dannykh Stata: vvedenie [Introduction to stata - Software for statistical data

analysis] // *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, 1, pp. 60-63. [in Russian]

4. Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatoва M.A., Grijbovski A.M. Primenenie mnozhestvennogo logisticheskogo regressionnogo analiza v zdravookhraneniі s ispol'zovaniem paketa statisticheskikh programm SPSS [Application of the multivariable logistic regression analysis in healthcare using SPSS software] // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 4, pp. 5-26. [in Russian]

5. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. // *Circulation* 2009, 120 (16), pp.1640-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.

6. Allan V., Honarbakhsh S., Casas J.P., Wallace J., Hunter R., Schilling R., Perel P., Morley K., Banerjee A., Hemingway H. Are cardiovascular risk factors also associated with the incidence of atrial fibrillation? A systematic review and field synopsis of 23 factors in 32 population-based cohorts of 20 million participants // *Thromb Haemost.* 2017, 117(5), p.837-850. doi: 10.1160/TH16-11-0825

7. Alonso A., Krijthe B.P., Aspelund T., Stepan K.A., Pencina M.J., Moser C.B., Sinner M.F., Sotoodehnia N., et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium // *J Am Heart Assoc.* 2013, 2(2). :e000102. doi: 10.1161/JAHA.112.000102

8. Badheka A.O., Rathod A., Kizilbash M.A., Garg N., Mohamad T., Afonso L., Jacob S. Influence of obesity on outcomes in atrial fibrillation: yet another obesity paradox // *Am J Med.* 2010, 123(7), p. 646-51. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.11.026

9. Boriani G., Diemberger I. Globalization of the epidemiologic, clinical, and financial burden of atrial fibrillation // *Chest.* 2012, 142(6), p.1368-1370. doi: 10.1378/chest.12-1091

10. Boriani G., Laroche C., Diemberger I., Fantecchi E., Popescu M.I., Rasmussen L.H., Sinagra G., Petrescu L., Tavazzi L., Maggioni A.P., Lip G.Y. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry // *Am J Med.* 2015, 128(5), p.509-18.e2. doi: 10.1016/j.amjmed.2014

11. Chamberlain A.M., Agarwal S.K., Folsom A.R., Duval S., Soliman E.Z., Ambrose M., Eberly L.E., Alonso A. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // *Heart Rhythm.* 2011, 8(8), p.1160-6. doi:10.1016/j.hrthm.2011.03.038

12. Davis R.C., Hobbs F.D., Kenkre J.E., Roalfe A.K., Iles R., Lip G.Y., et al. Prevalence of atrial fibrillation in the

general population and in high-risk groups: the ECHOES study // *Europace.* 2012, 14(11), p.1553-1559. doi:10.1093/europace/eus087

13. Dublin S., Glazer N.L., Smith N.L., Psaty B.M., Lumley T., Wiggins K.L., Page R.L., Heckbert S.R. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation // *J Gen Intern Med.* 2010, 25(8), p.853-8. doi: 10.1007/s11606-010-1340-y.

14. Frost L., Hune L.J., Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study // *American Journal of Medicine.* 2005, 118, p.489-495

15. Gorenek B., Pelliccia A., Benjamin E.J., Boriani G., Cirijs H.J., Fogel R.I., et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/ European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHS) // *Europace.* 2017, 19(2), p.190-225. doi: 10.1093/europace/euw242

16. Haim M., Hoshen M., Reges O., Rabi Y., Balicer R, Leibowitz M., Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation // *J Am Heart Assoc.* 2015, Jan 21;4(1). : e001486. doi: 10.1161/JAHA.114.001486

17. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann Intern Med.* 2007, 146(12), p.857-867

18. Harvey A., Montezano A.C., Touyz R.M. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension // *J Mol Cell Cardiol.* 2015, 83, p.112-21. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.04.011

19. Huxley R.R., Filion K.B., Konety S., Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation // *Am J Cardiol.* 2011, 108(1), p.56-62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004

20. Huxley R.R., Lopez F.L., Folsom A.R., Agarwal S.K., Loefer L.R., Soliman E.Z., et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Circulation.* 2011, 123, p.1501-8. doi:10.1161/circulationaha.110.009035

21. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes // *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Apr; 104(1):1-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.001

22. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D., Ahlsson A., Atar D., Casadei B., et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur Heart J.* 2016, 37(38), p.2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210

23. Ko D., Rahman F., Schnabel R.B., Yin X., Benjamin E.J., Christophersen I.E. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis // *Nat Rev Cardiol.* 2016, 13(6), p.321-32. doi: 10.1038/nrcardio.2016

24. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R., Lane D.A., Crijns H.J. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a

novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // *Chest*. 2010, 137(2), p. 263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584

25. Long M.J., Jiang C.Q., Lam T.H., Xu L., Zhang W.S., Lin J.M., Ou J.P., Cheng K.K. Atrial fibrillation and obesity among older Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study // *Int J Cardiol*. 2011, 148(1), p. 48-52. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.10.022

26. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. 2013, 31(7), p.1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc

27. Manolis A.J., Rosei E.A., Coca A., Cifkova R., Erdine S.E., Kjeldsen S., Lip G.Y., Narkiewicz K., Parati G., Redon J., Schmieder R., Tsioufis C., Mancia G. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension // *J Hypertens*. 2012, 30(2), p.239-52. doi:10.1097/HJH.0b013e32834f03bf

28. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L.T., Bravata D.M., Chaturvedi S., Creager M.A., Eckel R.H., Elkind M.S., Fornage M., Goldstein L.B., Greenberg S.M., Horvath S.E., Iadecola C., Jauch E.C., Moore W.S., Wilson J.A. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension // *Stroke*. 2014, 45(12), p. 3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046

29. Odotayo A., Wong C.X., Hsiao A.J., Hopewell S., Altman D.G., Emdin C.A. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2016, 6; 354:i4482. doi: 10.1136/bmj.i4482

30. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. ESC Scientific Document

Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // *Eur Heart J*. 2016, 37(29), p.2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

31. Potpara T.S., Polovina M.M., Marinkovic J.M., Lip G.Y. A comparison of clinical characteristics and long-term prognosis in asymptomatic and symptomatic patients with first-diagnosed atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study // *Int J Cardiol*. 2013, 168(5), p.4744-4749. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.234

32. Rosenberg M.A., Patton K.K., Sotoodehnia N., Karas M.G., Kizer J.R., Zimetbaum P.J., Chang J.D., Siscovick D., Gottdiener J.S., Kronmal R.A., Heckbert S.R., Mukamal K.J. The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study // *Eur Heart J*. 2012, 33(21), p. 2709-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehs301

33. Verbeke F., Lindley E., Van Bortel L., Vanholder R., London G., Cochat P., et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application // *Nephrol Dial Transplant*. 2014, 29(3), p.490-6. doi: 10.1093/ndt/gft321

34. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement DL., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip GYH., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder RE., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J Hypertens*. 2018, 36(10), p.1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940

35. World Health Organization. Guide to Physical Measurements (Step 2). WHO STEPS Surveillance. Geneva:World Health Organization; 2008

Контактная информация:

Тлегенова Женисгуль Шимбулатовна – PhD докторант кафедры внутренних болезней №2 Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, г. Актобе, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 030019, Республика Казахстан, г. Актобе, ул. Маресьева, 68.

E-mail: Tlegenova_G@mail.ru

Телефон: 8-707-499-85-65

Получена: 16 октября 2018 / Принята: 04 декабря 2018 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 615.035.2+616.12-008.1

ОПАСНЫЕ И НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

Асем Р. Махатова ¹, <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>**Райхан Е. Тулеутаева** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0462-5230>¹ Кафедра фармакологии им. д.м.н., профессора М.Н. Мусина,
НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Актуальность. Антигиперхолестеринемические препараты из группы статинов оказывают существенное влияние на метаболизм организма человека. Учет фармакокинетических особенностей статинов и лекарственного взаимодействия с препаратами данной группы является важным аспектом их безопасного применения. Лекарственные средства (ЛС), назначаемые одновременно со статинами, могут быть индукторами или ингибиторами (субстратами) изоферментов CYP3A4/A5 цитохрома P450 печени, что необходимо учитывать в повседневной клинической практике при ведении рассматриваемой категории пациентов

Цель исследования – изучить частоту и структуру назначения нежелательных сочетаний статинов с другими препаратами в условиях г. Семей.

Материалы и методы. Дизайн: поперечное исследование. В исследование включено 2790 амбулаторных карт пациентов с наличием диагноза: Ишемическая болезнь сердца при сопутствующей гиперхолестеринемии. Проанализировали частоту одновременного назначения статинов с другими ЛС. Учитывали особенности их взаимодействия на уровне метаболизма изоферментов CYP3 цитохрома P450 и транспортных систем белков-транспортеров Р-гликопротеина и OATP1B и для выявления потенциально опасных и значимых лекарственных сочетаний. Использованы методы описательной статистики. Численный анализ статистической значимости не осуществлялся в связи с отсутствием необходимости.

Результаты исследования. Было выявлено наличие нежелательных и опасных сочетаний у большинства больных, получавших терапию статинами (63,7%). Частота очень опасных сочетаний в исследовании оказалась относительно невысокой (7 случаев, 0,25%). В 72,5% случаев мы не обнаружили проведения контроля за безопасностью в случаях, когда рекомендуется принимать статины с осторожностью и под контролем биохимических и других показателей.

Заключение. Нами была определена довольно высокая частота назначения нежелательных сочетаний статинов с другими препаратами, обладающими конкурентным метаболизмом на уровне CYP3A, OATP1B1 и Р-гликопротеина в абсолютном выражении и сравнении с данными исследований, проведенных в развитых странах.

Ключевые слова: статины, лекарственное взаимодействие, цитохром P450, ИБС.

Summary

DANGEROUS AND UNDESIRABLE DRUG INTERACTIONS OF STATINS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Assem R. Makhatova ¹, <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>**Raikhana E. Tuleutaeva** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0462-5230>¹ Department of Pharmacology them MD, Professor M.N. Mussin,
NSC “Semey Medical University”,
Semey s., Republic of Kazakhstan

Relevance. Antihypercholesterolemic drugs from the group of statins have a significant impact on the metabolism of the human body. Consideration of pharmacokinetic features of statins and drug interaction with drugs of this group is an important aspect of their safe use. Drugs administered simultaneously with statins may be inducers or inhibitors (substrates) of CYP3A4/A5 cytochrome P450 liver isoenzymes, which should be considered in daily clinical practice in the management of this category of patients

The aim was to study the frequency and structure of the appointment of unwanted combinations of statins with other drugs in Semey.

Materials and methods. Design: cross-sectional study. The study included 2790 outpatient records of patients with diagnosis: Coronary heart disease with concomitant hypercholesterolemia. The frequency of simultaneous administration of statins with other drugs was analyzed. We took into account the peculiarities of their interaction at the level of metabolism of

cytochrome P450 CYP3 isoenzymes AND transport systems of proteins-transporters of P-glycoprotein and OATP1B and to identify potentially dangerous and significant drug combinations.

Methods of descriptive statistics are used. Numerical analysis of statistical significance was not carried out due to lack of necessity.

Research result. Our study revealed the presence of undesirable and dangerous combinations in the majority of patients receiving statin therapy (63.7%). The frequency of very dangerous combinations in the study was relatively low (7 cases, 0.25%). In 72.5% of cases, we did not find safety monitoring in cases where it is recommended to take statins with caution and under the control of biochemical and other indicators.

Conclusion. We have determined a fairly high frequency of the appointment of undesirable combinations of statins with other drugs that have competitive metabolism at the level of CYP3A, OATP1B1 and P-glycoprotein in absolute terms and compared with the data of studies conducted in developed countries.

Key words: statins, drug interaction, cytochrome P450, IHD.

Түйіндеме

КАРДИОВАСКУЛЯРЛЫ ЖҮЙЕНІҢ ПАТОЛОГИЯСЫ БАР НАУҚАСТАРДА СТАТИНДЕРДІҢ ҚАУІПТІ ЖӘНЕ ЖАҒЫМСЫЗ ДӘРІ-ДӘРМЕКТІК ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУІ

Әсем Р. Махатова ¹, <https://orcid.org/0000-0003-4127-7279>

Райхан Е. Тулеутаева ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0462-5230>

м.ғ.д., профессор М.Н. Мусин атындағы Фармакология кафедрасы,
 КеАҚ «Семей Медициналық университеті»,
 Семей қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілігі. Статиндер тобынан қанда холестерин көбеюіне қарсы препараттардың адам ағзасының зат алмасуына әсерінің маңызы зор. Статиндердің фармакокинетикалық ерекшеліктерін және осы топтағы препараттармен дәрілік өзара әсерлесуін есепке алу оларды қауіпсіз қолданудың маңызды аспектісі болып табылады. Статиндермен бір мезгілде тағайындалатын ДЗ бауырдың Р450 цитохромының СYP3A4/A5 изоферменттерінің индукторлары немесе тежегіштері (субстраттары) болуы мүмкін, бұл пациенттердің қаралып отырған санатын жүргізген кезде күнделікті клиникалық тәжірибеде ескерілуі қажет

Зерттеудің мақсаты – Семей қаласында статиндердің басқа препараттармен қалаусыз үйлесімін тағайындаудың жиілігін және құрылымын зерттеу.

Материалдар мен әдістер. Әрлендіру: көлденең зерттеу. Зерттеуге Ілескен гиперхолестеринемия кезіндегі жүректің ишемиялық ауруы диагнозы бар адамдардың 2790 медициналық құжаттары алынды. Статиндерді басқа ДЗ бір уақытта тағайындау жиілігі талданды. Олардың Р450 цитохромының СYP3A изоферменттерінің және Р-гликопротеин және ОАТР1В ақуыз-тасымалдағыштардың көлік жүйелерінің метаболизмі деңгейінде және өлеуетті қауіпті және маңызды дәрілік тіркестерді анықтау үшін өзара әрекеттесуінің ерекшеліктерін ескерілді. Сипаттама статистикасының әдістері қолданылды. Статистикалық маңыздылықты сандық талдау қажеттіліктің болмауына байланысты жүзеге асырылған жоқ.

Зерттеу нәтижелері. Біздің зерттеуде статиналармен ем қабылдаған көптеген науқастарда жағымсыз және қауіпті тіркесімдер бар (63,7%). Зерттеуде өте қауіпті тіркесім жиілігі салыстырмалы түрде төмен болды (7 жағдай, 0,25%). 72,5% жағдайда, біз статиндерді сақтықпен және биохимиялық және басқа да көрсеткіштерді бақылаумен қабылдау ұсынылған жағдайда қауіпсіздікке бақылау жүргізуілуі байқалмады.

Қорытынды. Біздің анықтағанымыз, статиндердің басқа препараттарымен керексіз үйлесімінің жиілігінің жоғарылығы СYP3A, ОАТР1В1 және Р-гликопротеиндердің деңгейінде бақталасты зат алмасуға ие болуы дамыған елдерде жүргізілген зерттеулердің деректерімен толық айқындалады

Түйін сөздер: статиндер, дәрілік заттардың өз-ара әсерлесуі, цитохром Р450, ЖИА.

Библиографическая ссылка:

Махатова А.Р., Тулеутаева Р.Е. Опасные и нежелательные межлекарственные взаимодействия статинов у больных кардиоваскулярной патологии // Наука и Здоровоохранение. 2019. 2 (Т.21).С. 55-66.

Makhatova A.R., Tuleutaeva R.E. Dangerous and undesirable drug interactions of statins in patients with cardiovascular disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 55-66.

Махатова Ә.Р., Тулеутаева Р.Е. Кардиоваскулярлы жүйенің патологиясы бар науқастарда статиндердің қауіпті және жағымсыз дәрі-дәрмектік өзара әрекеттесуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 55-66.

Актуальность

Антигиперхолестеринемические препараты из группы статинов оказывают существенное влияние на метаболизм организма человека [42,46]. Важной особенностью их применения является необходимость продолжительного лечения, причем в большинстве случаев лиц пожилого и старческого возраста с большой распространенностью сопутствующих заболеваний [28,58]. Поэтому учет фармакокинетических особенностей статинов и лекарственного взаимодействия с препаратами данной группы является важным аспектом их безопасного применения [20].

Наличие некоторых лекарственных средств (ЛС) в плазме крови вызывает изменение фармакологического ответа на терапию статинами, а также ухудшает профиль безопасности применения данных ЛС. Выделяют следующие ключевые пункты фармакокинетики статинов: ферменты, осуществляющие реакции I (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6) и II фазы метаболизма ЛС (изоферменты УДФ-глюкуронилтрансферазы 1A1 и 1A3); гликопротеин-P (P-gp); транспортеры органических анионов, осуществляющие выведение ЛС в желчь [46].

Более подробное изучение эффектов ЛС на фермент-опосредованную биотрансформацию привело к выделению индукторов и ингибиторов CYP450. Совместное применение статинов с ингибиторами или индукторами ферментов биотрансформации приводит к повышению концентрации липидснижающих препаратов в плазме крови за счет угнетения их биотрансформации [15].

Развитие статин-индуцированных неблагоприятных побочных реакций все чаще связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном SLCO1B1 [54].

Актуальным является включение фармакогенетического тестирования на предмет безопасности применения статинов в клинических рекомендациях, и в перспективе в стандартах оказания медицинской помощи.

Вынужденная полипрагмазия в кардиологии приводит к фармакокинетическим и фармакодинамическим лекарственным взаимодействиям.

ЛС, назначаемые одновременно со статинами, могут быть индукторами или ингибиторами (субстратами) изоферментов CYP3A4/A5 цитохрома P450 печени, что необходимо учитывать в повседневной клинической практике при ведении рассматриваемой категории пациентов [2].

Известно, что сильные ингибиторы CYP3A4 приводят к 5-кратному увеличению (снижение клиренса на >80%), умеренные – к 2,5-кратному (снижению клиренса на 50-80%), слабые – к 1,252-кратному (снижение клиренса на 20-50%) соответственно увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC), характеризующей суммарную концентрацию ЛС в плазме крови в течение всего времени действия. Сильные индукторы, наоборот, обуславливают снижение AUC на 80%, умеренные – на 50-80%, слабые – на 20-50% соответственно [2].

Одновременное использование умеренных и/или слабых индукторов/ингибиторов CYP3A4 не всегда требует коррекции дозового режима.

В таблицах 1-3 представлены данные об опасных и нежелательных сочетаниях фармакопрепаратов (согласно Drug Interaction Checker Medscape: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>), включая один медикамент из группы статинов и второй – различных фармакологических групп, связанные с их взаимодействием на уровне основных путей метаболизма статинов.

Таблица 1.

Крайне опасные взаимодействия.

Сочетание ЛС	Взаимодействие	Вероятные осложнения	Исследования
Аторвастатин+ циклоспорин	Циклоспорин (ингибитор OATP1B1) повышает токсичность аторвастатина.	Повышается риск развития рабдомиолиза Противопоказаны к назначению	Duan P. et al. [13],
Симвастатин+ кларитромицин	Кларитромицин повышает уровень или эффект симвастатина, являясь ингибитором CYP3A4 и OATP1B1	Повышается риск развития рабдомиолиза. Повышается риск развития миопатий.	Lee AJ, Maddix DS. [25] Kaleem Z. et al. [21]
Симвастатин+ циклоспорин	Циклоспорин повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя на метаболизм CYP 3A4 Циклоспорин повышает уровень или эффект симвастатина, являясь ингибитором OATP1B1	Повышается риск развития рабдомиолиза. Повышается риск развития миопатий.	Scarfia R.V. et al. [41]
Симвастатин+ кетоканазол	Кетоканазол повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя на метаболизм CYP 3A4 Кетоканазол повышает токсичность симвастатина, являясь ингибитором OATP1B1	Повышается риск развития рабдомиолиза. Повышается риск развития миопатий.	Patel et al. [34]
Симвастатин+ эритромицин	Эритромицин повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя метаболизм CYP 3A4	Повышается риск развития рабдомиолиза	Campbell G. et al. [10]

Таблица 2.

Потенциально опасные взаимодействия.

Сочетание ЛС	Взаимодействие	Вероятные осложнения	Исследования
Симвастатин + амиодарон	Амиодарон повышает токсичность симвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается риск развития миопатий, рабдомиолиза	Prom R. et al. [37] Roten L. et al. [39]
Симвастатин+ амлодипин	Амлодипин повышает уровень симвастатина ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается риск развития миопатий, рабдомиолиза	Son H. et al. [47]
Симвастатин+ дилтиазем	Дилтиазем повышает уровень симвастатина ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается риск развития миопатий, рабдомиолиза	Kanathur N. et al. [22]
Симвастатин + нифедипин	Нифедипин повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается токсичность симвастатина, риск развития миопатий	Martínez-Jiménez C. et al. [30]
Симвастатин + верапамил	Верапамил повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается токсичность симвастатина, риск развития миопатий	Methaneethorn J. et al. [31]
Аторвастатин + кетоконазол	Кетоконазол повышает уровень или эффект аторвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4, повышает токсичность, ингибируя OATP1B1	Повышается токсичность аторвастатина, риск развития миопатий	Chang JH. et al. [11]
Аторвастатин+ кларитромицин	Кларитромицин повышает уровень или эффект аторвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4, Р-гликопротеин и повышает токсичность, ингибируя OATP1B1	Повышается повышается токсичность, риск развития миопатий	Shin J. et al. [44]
Аторвастатин+ эритромицин	Эритромицин повышает уровень или эффект аторвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4, повышает токсичность, ингибируя OATP1B1	Повышается токсичность аторвастатина, риск развития миопатий	Siedlik PH. et al. [45]
Симвастатин + карбамазепин	Карбамазепин (сильный индуктор CYP 3A4) снижает уровень или эффект аторвастатина, усиливая метаболизм CYP3A4	Снижается уровень и эффект симвастатина	Ucar M. et al [52]
Симвастатин + дексаметазон	Дексаметазон (индуктор CYP 3A4) снижает уровень или эффект симвастатина, усиливая метаболизм CYP3A4	Снижается уровень или эффект симвастатина	Sakamoto K. et al. [40]
Симвастатин + флуконазол	Флуконазол повышает уровень или эффект симвастатина, ингибируя метаболизм CYP3A4	Повышается уровень и токсичность симвастатина	Molden E. et al. [32] Pedersen JK. et al. [36]
Симвастатин + фенобарбитал	Фенобарбитал (индуктор CYP3A4) снижает уровень или эффект симвастатина, воздействуя на метаболизм CYP3A4	Снижается уровень и эффект симвастатина	Levy RH. et al. [26]
Розувастатин + кларитромицин	Кларитромицин повышает токсичность розувастатина, ингибируя OATP1B1	Повышается риск развития миопатий	Li DQ. et al. [28]
Розувастатин + циклоспорин	Циклоспорин (ингибитор OATP1B1) повышает уровень и токсичность розувастатина	Повышается риск развития миопатий	Uchida M. et al [53]
Розувастатин + кетоконазол	Кетоконазол (ингибитор OATP1B1) повышает уровень и токсичность розувастатина	Риск развития миопатий	Cooper KJ. et al. [12] Yamazaki S. [55]

Таблица 3.

Значимые взаимодействия.

Сочетание ЛС	Взаимодействие	Вероятные осложнения	Исследования
Аторвастатин+ амлодипин*	Амлодипин является субстратом и слабым ингибитором СYP3A4	Повышается риск развития миопатии	Khan S. et al. [24]
Аторвастатин + дигоксин	Взаимодействие на уровне транспортера Р-гликопротеина	Повышается уровень и эффект дигоксина	Boyd R.A. et al. [9]
Аторвастатин + дилтиазем	Дилиазем повышает уровень или эффект симвастатина, воздействуя на метаболизм СYP3A4	Повышается риск развития миопатий и рабдомиолиза	Lewin J.J. 3 rd et al. [27]
Аторвастатин+ амиодарон	Амиодарон повышает уровень или эффект аторвастатина, воздействуя на транспортер Р-гликопротеина	Повышается уровень или эффект аторвастатина	Franz C.C. et al. [16]
Аторвастатин+ верапамил	Верапамил повышает уровень или эффект симвастатина, воздействуя на метаболизм СYP3A4 и транспортера Р-гликопротеина	Повышается уровень или эффект аторвастатина	Srinivas N.R. [48]
Симвастатин+ дигоксин	Симвастатин повышает уровень и эффект дигоксина, ингибируя Р-гликопротеин. Дигоксин является ингибитором OATP1B1	1. Повышается концентрация и токсичность дигоксина, 2. Дигоксин повышает токсичность симвастатина, риск развития миопатий	Kasichayanula S. et al. [23]
Симвастатин+ варфарин	Каждый повышает эффекты другого на уровне СYP3A4	Повышен риск рабдомиолиза и кровотечений	Shaik A.N. et al. [43]
Розувастатин+ дигоксин	Дигоксин является ингибитором OATP1B1, повышает токсичность розувастатина	Повышается токсичность розувастатина, риск развития миопатий Необходимо внимательно контролировать!	Stopfer P. et al [49].
Розувастатин+ варфарин	Розувастатин повышает эффект варфарина неспецифическим механизмом взаимодействия	Повышен риск кровотечений	Edwards J.E. et al. [14]
Аторвастатин+ амитриптилин	Аторвастатин (субстрат и ингибитор Р-гликопротеина) влияет на метаболизм амитриптилина, воздействуя на Р-гликопротеина	Аторвастатин повышает уровень или эффект амитриптилина	Yang H.C. et al. [59]
Аторвастатин + азитромицин	Взаимодействие на уровне Р-гликопротеина	Повышается токсичность аторвастатина, повышается риск развития миопатий и рабдомиолиза	Amsden G.W. et al. [5] Strandell J. et al. [50]
Аторвастатин+ клотримазол	Клотримазол повышает токсичность аторвастатина, ингибируя OATP1B1	Повышается токсичность аторвастатина, риск развития миопатий	Bayés M. et al. [6]
Аторвастатин + преднизолон	Преднизолон (индуктор СYP 3A4) снижает уровень аторвастатина ингибируя СYP 3A4 Аторвастатин (ингибитор Р-гликопротеина) повышает эффект или уровень преднизолона	Снижается уровень аторвастатина и повышается уровень преднизолона.	Oztas M. et al. [33]
Аторвастатин+ метронидазол	Метронидазол повышает эффект или уровень аторвастатина, воздействуя на СYP3A4	Повышается уровень или эффект аторвастатина.	Tomillero A, Moral MA. [51]
Симвастатин + амитриптиллин	Симвастатин (ингибируя Р-гликопротеин) повышает уровень или эффект амитриптилина,	Повышается уровень или эффект амитриптилина	Yang H.C. al et. [59]
Симвастатин + азитромицин	Взаимодействие на уровне Р-гликопротеина	Повышается токсичность симвастатина, повышается риск развития миопатий и рабдомиолиза	Alreja G. et al. [4]
Розувастатин + эритромицин	Эритромицин является ингибитором OATP1B1, повышает токсичность розувастатина	Повышается токсичность розувастатина, риск развития миопатий	Cooper K.J. et al. [12]
Примечание – * - имеются публикации, позволяющие отнести сочетание в данную категорию, но оно не внесено в базу Drug Interaction Checker Medscape.			

Цель исследования – изучить частоту и структуру назначения нежелательных сочетаний статинов с другими препаратами в условиях г. Семей.

Материалы и методы.

Дизайн исследования: поперечное исследование.

Исследование осуществлено на материале архивных документов (амбулаторные карты) 14 лечебно-профилактических учреждений города Семей, выбранные случайным образом из списка. В исследование включалась медицинская документация лиц с наличием диагноза: Ишемическая болезнь сердца при сопутствующей гиперхолестеринемии, подтвержденной лабораторными методами. Всего проанализировано 2790 амбулаторных карт. Глубина ретроспективного анализа была не менее 1 года, максимальный промежуток определялся сроком амбулаторного наблюдения конкретных пациентов.

Больные находились в возрасте от 34 до 85 лет, средний возраст составил 61,2±3,5 года. При анализе гендерного состава мужчин было 1665 (59,7%) женщин – 1125 (40,3%).

В структуре основных сопутствующих патологий доминировала артериальная гипертензия – 53,5% больных, сахарный диабет 2-го типа – 12,3%, деструктивно-дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата – 11,7%, ХОБЛ – 9,2%, атеросклероз сосудов нижних конечностей – 7,1%, заболевания органов пищеварения – 8,9%. Острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе имелись у 11,2%, данные о фибрилляции предсердий – у 5,8%. Основные осложнения ИБС – сердечная недостаточность и перенесенный инфаркт миокарда диагностированы у 69,3% и 34,7% пациентов соответственно.

При этом согласно рекомендациям EAS/ESC 2016, показания к назначению гиполипидемической терапии дифференцировали в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска. Во всех случаях постулировалась необходимость снижения содержания холестерина липопротеидов низкой плотности менее 2,6 мм/л, при наличии очень высокого риска – менее 1,8 мм/л (EAS/ESC 2016). Наличие показаний являлось главным критерием включения в исследование.

Проанализировали частоту одновременного назначения статинов с другими ЛС.

Учитывали особенности их взаимодействия на уровне метаболизма изоферментов CYP3 цитохрома P450 и транспортных систем белков-транспортёров Р-гликопротеина и OATP1В для выявления потенциально опасных и значимых лекарственных сочетаний. К потенциально опасным взаимодействиям относятся те комбинации ЛС, при назначении которых существует высокий риск развития нежелательных реакций (НР), в том числе и серьезных. Значимые лекарственные взаимодействия также могут привести к появлению НР и предусматривают осторожное назначение и обязательный мониторинг [20].

Научная доказанность взаимодействий между препаратами документально подтверждена в различных крупных контролируемых клинических исследованиях, а также проанализирована с помощью Drug Interaction

Checker (www.drugs.com), который функционирует при поддержке FDA (Food and Drug Administration, США).

Сроки ретроспективного анализа данных о назначениях ЛС в группе обследованных находились в пределах 12-54 месяцев от момента включения в исследования (средний срок 23,2±2,8 месяца).

В работе использованы только методы описательной статистики (обработанные программой EXCEL), поскольку данное исследование не предусматривает проведение численного анализа статистической значимости.

Результаты исследования.

Структура антигиперхолестеринемической терапии в рамках проведенного исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. Число пациентов, которым были назначены препараты антигиперхолестеринемической терапии по данным архивного анализа.

Следует учитывать то, что нами были проанализированы все препараты, назначенные пациентам за период лечения, в результате общее количество назначенных препаратов превышало число исследуемых больных.

В структуре назначений наблюдалось абсолютное доминирование аторвастатина. Частота его применения составила 88,6%. В ряде случаев имелся переход на аторвастатин после применения других антигиперхолестеринемических препаратов.

На втором месте по частоте назначения находился розувастатин (8,2%), на третьем – симвастатин (1,7%). Единственный зарегистрированный в период анализа препарат из группы фибратов – фенофибрат – назначался достаточно редко (1,5%).

Прослеживались также переходы с назначенного ранее аторвастатина на другие препараты из группы статинов, но частота их была минимальной (0,5%).

У всех пациентов была назначена многокомпонентная терапия сердечно-сосудистой патологии, включающая антигипертензивные средства, анти-агреганты, антикоагулянты, нитраты, сердечные гликозиды.

Количество назначенных одновременно препаратов варьировало от 3 до 7.

Кроме того, в процессе терапии статинами осуществлялось лечение сопутствующих заболеваний. Наиболее часто назначались различные антибактериальные, противовирусные и противогрибковые препараты.

В таблице 4 представлены результаты анализа выявленных опасных и нежелательных сочетаний терапии статинами с препаратами других фармакологических групп.

Таблица 4.

Частота опасных и нежелательных сочетаний терапии статинами.

Препараты разных групп	Антигиперхолестеринемическая терапия					
	аторвастатин, n=2503		симвастатин, n=49		розувастатин, n=237	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Амиодарон	102*	4,1	3#	6,1	-	-
Амлодипин	1157*	46,2	19#	38,8	-	-
Варфарин	-	-	8*	16,3	31*	13,1
Верапамил	231*	9,2	4#	8,1	-	-
Дигоксин	23*	0,9	1*	2,0	3*	1,3
Дилтиазем	144*	5,8	3#	6,1	-	-
Нифедипин	-	-	1#	2,0	-	-
Азитромицин	9*	0,4	0†	0,0	-	-
Кетоконазол	33#	1,3	3†	6,1	4#	1,7
Кларитромицин	103#	4,1	2†	4,1	10#	4,2
Метронидазол	175*	7,0	-	-	-	-
Клотримазол	11*	0,4	-	-	-	-
Флуконазол	-	-	2#	4,1	-	-
Циклоспорин	5†	0,2	0†	0	2#	0,8
Дексаметазон	-	-	1#	2,0	-	-
Преднизолон	46*	1,8	-	-	-	-
Фенобарбитал	-	-	1#	2,0	-	-
Эритромицин	8#	0,3	-	-	1*	0,4
Всего	2047	81,8	48	97,9	51	21,5
Число больных с опасными и нежелательными сочетаниями	1695	67,7	38	77,6	44	18,6

Примечания: * - значимые взаимодействия;
- потенциально опасные взаимодействия,
† - крайне опасные взаимодействия

Наиболее частым сочетанием препаратов, включенных в список значимых, оказалось одновременное назначение аторвастатина и амлодипина. Последний входит в число наиболее распространенных антигипертензивных средств и относится к препаратам, обеспечение которыми осуществляется в рамках ГОБМП. В качестве исключительно важного обстоятельства следует подчеркнуть, что данное сочетание мы отнесли к числу потенциально опасных исходя из недавно полученных результатов [24]. Его частота составила 46,2%. Аналогичной оказалась частота одновременного назначения симвастатина и амлодипина из списка потенциально опасных (38,8%).

Среди антигипертензивных средств на втором месте по частоте нежелательных сочетаний со статинами оказался верапамил, на третьем – дилтиазем. Следует заметить, что сочетания с антигипертензивными препаратами составили более 70% от всех выявленных вариантов, связанных с повышенным риском нежелательных взаимодействий.

На втором месте по классам препаратов оказались сочетания статинов с антимикробными, противогрибковыми и противопаразитарными препаратами. Среди них следует отметить высокую частоту сочетаний применения аторвастатина с назначением метронидазола и кларитромицина, в последнем случае взаимодействия относятся к категории потенциально опасных.

Частота очень опасных сочетаний в исследовании оказалась относительно невысокой (10 случаев, 0,36%). По данным проанализированной медицинской документации нам не удалось выявить характерных побочных эффектов.

Более того, соответствующий анализ в ретроспективном исследовании всегда очень затруднен, поскольку их целенаправленная диагностика не проводится, и потенциальные побочные эффекты могут быть интерпретированы как сопутствующие заболевания или просто не выявлены.

В случаях, когда рекомендуется назначение сочетаний препаратов по клиническим показаниям с осторожностью и под контролем биохимических и других показателей, мы не обнаружили свидетельств наличия этого контроля в 72,5% случаев.

Обсуждение

Проблема взаимодействия лекарственных средств на различных уровнях – фармакокинетики и фармакодинамики – в современных условиях становится все более актуальной. Фармакотерапия наиболее распространенных хронических заболеваний является пожизненной или проводится длительными и повторными курсами, что обуславливает высокую вероятность одновременного назначения других лекарственных средств, взаимодействующих с препаратами длительного приема [18]. Для современного этапа развития отечественной медицины характерна полипрагмазия [1], что делает практически

неизбежным наличие нежелательных сочетаний препаратов.

Статины входят в число наиболее часто и длительно применяемых препаратов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и риском их развития [19]. Их метаболизм осуществляется несколькими ферментами, которые одновременно обеспечивают химические модификации других ЛС. В ряде исследовательских работ доказан конкурентный метаболизм статинов с препаратами других фармакологических групп [38]. На практике это может означать резкое повышение концентрации статинов в крови при их одновременном назначении с другими препаратами [7].

К сожалению, этот эффект является небезопасным. Осложнениями терапии статинами служат чаще всего поражения мышечной ткани, вплоть до рабдомиолиза [17].

С другой стороны, конкурентный метаболизм может обуславливать влияние терапии статинами на эффекты других препаратов. Наиболее известно повышение содержания сердечных гликозидов и стероидных гормонов в крови при одновременном их назначении со статинами, что может служить фактором риска развития их побочных эффектов [14].

В нашем исследовании было выявлено наличие нежелательных и опасных сочетаний у большинства больных, получавших терапию статинами (63,7%). Преобладающую роль в их структуре играли сочетания наиболее часто назначаемых препаратов – амлодипина и аторвастатина. Их совместное назначение может привести к развитию миопатий и рабдомиолиза [24]. Этот риск выявлен относительно недавно, что может быть одной из причин высокой частоты сочетания. В то же время, окончательное заключение о степени риска данного сочетания на уровне FDA еще не принято, что не позволяет относить его к наиболее опасным.

Однако достаточно частыми остаются и другие нежелательные комбинации медикаментов, включающие статины. В качестве препаратов второго класса выступают обычно антигипертензивные или антибиотики. И если назначение антибиотиков чаще осуществляется другим врачом, который может не иметь сведений о проводимой терапии статинами или не обратит внимания на этот факт, то антигиперхолестеринемические и антигипертензивные препараты назначает один и тот же специалист. Наличие таких сочетаний свидетельствует о недостаточной их осведомленности в вопросах взаимодействия лекарственных средств и внимания к данной проблеме со стороны врачей и со стороны руководства системы здравоохранения и требует пристального внимания к данной проблеме.

Исследования, проведенные в условиях различных систем здравоохранения и разные сроки, представляют широкий спектр частоты опасных и нежелательных сочетаний статинов. Весьма неблагоприятные показатели были выявлены в Российской Федерации, где частота сочетаний данного класса достигала 66,0%, в том числе более 20% - опасных [3]. Сходная ситуация выявлена в Китае, где частота одновременного

назначения препаратов, конкурирующих на уровне СУР3А, включая статины, достигала 20% [57].

С другой стороны, особенности подготовки и организации труда врачей в условиях развитых систем здравоохранения позволили существенно снизить частоту назначения необоснованных сочетаний препаратов, в том числе из группы статинов. Недавнее исследование, проведенное во Франции, представляет данные о не более чем однопроцентной частоте опасных сочетаний фармакотерапии статинами с другими препаратами [33]. Сходные результаты были выявлены по частоте нежелательных сочетаний в других странах Европы и США [7,55].

Заключение

Нами была определена довольно высокая частота назначения нежелательных сочетаний статинов с другими препаратами, обладающими конкурентным метаболизмом на уровне СУР3А, ОАТР1В1 и Р-гликопротеина в абсолютном выражении и сравнении с данными исследований, проведенных в развитых странах.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости осуществления мероприятий по коррекции подходов врачей к назначению гиполипидемической терапии, проведению семинаров по рациональному и безопасному применению статинов, а также совершенствованию системы подготовки и обучения медицинских кадров в области клинической фармакологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы участвовали в сборе и обработке информации.

Данное исследование не имело внешнего финансирования.

Ни один из блоков данной статьи не публиковался ранее и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Козлов С.Е., Кирищина И.А., Габдрафикова Ю.С., Солонина А.В. Рациональные комбинации лекарственных препаратов при лечении сосудистой патологии в гериатрии // Клиническая медицина. 2015. №1. С.54-59.
2. Сычев Д.А., Отделенов В.А. Межлекарственные взаимодействия в практике интерниста: взгляд клинического фармаколога // Справочник поликлинического врача. – 2014. – № 12. – С. 18–21
3. Хохлов А.А., Сычев Д.А., Сироткина А.М. Аспекты безопасного применения статинов: межлекарственное взаимодействие, фармакогенетические вопросы // Universum: Медицина и фармакология: электр. научный журнал. 2016. №1-2 (24). <http://7universum.ru/med/article/item/2950>.
4. Alreja G., Inayatullah S., Goel S., Braden G. Rhabdomyolysis caused by an unusual interaction between azithromycin and simvastatin // J Cardiovasc Dis Res. 2012 Oct; 3(4):319-22.
5. Amsden G.W., Kuye O., Wei G.C. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers // J Clin Pharmacol. 2002 Apr;42(4):444-9.

6. Bayés M., Rabasseda X., Prous J.R. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005 Jun; 27(5):331-72.
7. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Nov;11(6):933-946.
8. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update // *Expert Opin Drug Saf.* 2018 Jan;17(1):25-37.
9. Boyd R.A., Stern R.H., Stewart B.H., Wu X., Reyner E.L., Zegarac E.A., Randinitis E.J., Whitfield L. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol.* 2000 Jan; 40(1):91-98.
10. Campbell G., Jayakumar U., McCracken S., Bene J. A cautionary tale: delayed onset rhabdomyolysis due to erythromycin/simvastatin interaction. *Age Ageing.* 2007 Sep;36(5):597.
11. Chang J.H., Ly J., Plise E., Zhang X., Messick K., Wright M., Cheong J. Differential effects of Rifampin and Ketoconazole on the blood and liver concentration of atorvastatin in wild-type and Cyp3a and Oatp1a/b knockout mice // *Drug Metab Dispos.* 2014. Jun;42(6):1067-73.
12. Cooper K.J., Martin P.D., Dane A.L., Warwick M.J., Raza A., Schneck D.W. Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jan;55(1):94-9.
13. Duan P., Zhao P., Zhang L. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of Pitavastatin and Atorvastatin to Predict Drug-Drug Interactions (DDIs). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017 Aug;42(4): 689-705.
14. Edwards J.E., Eliot L., Parkinson A., Karan S., MacConell L. Assessment of Pharmacokinetic Interactions Between Obeticholic Acid and Caffeine, Midazolam, Warfarin, Dextromethorphan, Omeprazole, Rosuvastatin, and Digoxin in Phase 1 Studies in Healthy Subjects // *Adv Ther.* 2017 Sep;34(9):2120-2138.
15. Fernandes V., Santos M.J., Pérez A. Statin-related myotoxicity. *Endocrinol Nutr.* 2016 May;63(5):239-49.
16. Franz C.C., Bruggisser M., Krähenbühl S., Rätz Bravo A.E. Rhabdomyolysis associated with atorvastatin combined with amiodarone and fluconazole // *Praxis (Bern 1994).* 2011 Mar 2;100(5):273-84.
17. Guemara R., Lazarou I., Guerne I.A. Drug-induced myopathies // *Rev Med Suisse.* 2017 Mai 10;13(562):1013-1017.
18. Harolds J.A. Quality and Safety in Health Care, Part XXXIV: Coronary Artery Disease Secondary Prevention Medications // *Clin Nucl Med.* 2018 May;43(5): 331-332.
19. Heller D.J., Coxson P.G., Penko J. et al. Evaluating the Impact and Cost-Effectiveness of Statin Use Guidelines for Primary Prevention of Coronary Heart Disease and Stroke // *Circulation.* 2017 Sep 19;136(12):1087-1098.
20. Hirota T., Ieiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(9):1435-47.
21. Kaleem Z., Khan J.A., Mushtaq Z., Altaf S., Javed I. Assessment of potential interaction between simvastatin and clarithromycin in healthy adult male subjects. *Pak J Pharm Sci.* 2018 May;31(3):801-806.
22. Kanathur N., Mathai M.G., Byrd R.P. Jr., Fields C.L., Roy T.M. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. *Tenn Med.* 2001 Sep;94(9):339-41.
23. Kasichayanula S., Chang M., Liu X., Shyu W.C., Griffen S.C., LaCreta F.P., Boulton D.W. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin // *Adv Ther.* 2012 Feb; 29(2):163-77.
24. Khan S., Khan I., Novak M., Regmi A., Difilippo W. The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis // *Cureus.* 2018 Jan 3;10(1):e2020.
25. Lee A.J., Maddix D.S. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin // *Ann Pharmacother.* 2001 Jan;35(1):26-31.
26. Levy R.H., Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly // *Int Rev Neurobiol.* 2007;81:235-51.
27. Lewin J.J. 3rd, Nappi J.M., Taylor M.H. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem // *Ann Pharmacother.* 2002 Oct;36(10): 1546-1549.
28. Li D.Q., Kim R., McArthur E. et al. Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4 // *CMAJ.* 2015 Feb 17;187(3):174-80.
29. Li D.Q., Kim R.B., McArthur E. et al. Statin Safety in Chinese: A Population-Based Study of Older Adults. // *PLoS One.* 2016 Mar 8;11(3):e0150990.
30. Martínez-Jiménez C., Cruz-Angeles J., Videa M., Martínez L.M. Co-Amorphous Simvastatin-Nifedipine with Enhanced Solubility for Possible Use in Combination Therapy of Hypertension and Hypercholesterolemia // *Molecules.* 2018 Aug 28;23(9).
31. Methaneethorn J., Chamnansua M., Kaewdang N., Lohitnavy M. A pharmacokinetic drug-drug interaction model of simvastatin and verapamil in humans // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:5711-4.
32. Molden E., Skovlund E., Braathen P. Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors // *Drug Saf.* 2008;31(7):587-96.
33. Morival C., Westerlync R., Bouzillé G., Cuggia M., Le Corre P. Prevalence and nature of statin drug-drug interactions in a university hospital by electronic health record mining // *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Apr;74(4):525-534.
34. Oztas M., Ugurlu S., Aydin O. Atorvastatin-induced dermatomyositis // *Rheumatol Int.* 2017 Jul; 37(7):1217-1219.
35. Patel C.G., Li L., Girgis S., Kornhauser D.M., Frevert E.U., Boulton D.W. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole // *Clin Pharmacol.* 2011;3:13-25.
36. Pedersen J.K., Lydolph M.C., Somnier F., Junker P. Myopathy in a patient during simvastatin and fluconazole treatment // *Ugeskr Laeger.* 2016 Sep 26;178(39).
37. Prom R., Umscheid C.A., Kasbekar N., Spinler S.A. Effect of simvastatin-amiodarone drug interaction alert

on appropriate prescribing // *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Nov 1;70(21):1878-1879.

38. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects // *Acta Cardiol Sin*. 2016. Nov; 32(6) :631-639.

39. Roten L., Schoenenberger R.A., Krähenbühl S., Schlienger R.G. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone // *Ann Pharmacother*. 2004 Jun;38(6):978-81.

40. Sakamoto K., Osaki M., Hozumi A., Goto H., Fukushima T., Baba H., Shindo H. Simvastatin suppresses dexamethasone-induced secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in human bone marrow adipocytes // *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Apr 27;12(1):82.

41. Scarfia R.V., Clementi A., Granata A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury secondary to interaction between simvastatin and cyclosporine // *Ren Fail*. 2013 Aug;35(7):1056-7.

42. Selva-O'Callaghan A., Alvarado-Cardenas M., Pinal-Fernández I. et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations // *Expert Rev Clin Immunol*. 2018 Mar;14(3):215-224.

43. Shaik A.N., Bohnert T., Williams D.A., Gan L.L., LeDuc B.W. Mechanism of Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Statins // *J Pharm Sci*. 2016 Jun;105(6):1976-1986.

44. Shin J., Pauly D.F., Pacanowski M.A., Langae T., Frye R.F., Johnson J.A. Effect of cytochrome P450 3A5 genotype on atorvastatin pharmacokinetics and its interaction with clarithromycin // *Pharmacotherapy*. 2011 Oct;31(10):942-50.

45. Siedlik P.H., Olson S.C., Yang B.B., Stern R.H. Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations // *J Clin Pharmacol*. 1999 May; 39(5) : 501-4.

46. Sirtori C.R. The pharmacology of statins // *Pharmacol Res*. 2014 Oct;88:3-11.

47. Son H., Lee D., Lim L.A., Jang S.B., Roh H., Park K. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine // *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014; 29(2):120-8.

48. Srinivas N.R. Dual drug interactions via P-glycoprotein (P-gp)/ cytochrome P450 (CYP3A4) interplay: recent case study of oral atorvastatin and verapamil // *Eur J Clin Pharmacol*. 2008 Nov;64(11):1135-6.

49. Stopfer P., Giessmann T., Hohl K., Sharma A., Ishiguro N., Taub M.E., Zimdahl-Gelling H., Gansser D., Wein M., Ebner T., Müller F. Pharmacokinetic Evaluation of a Drug Transporter Cocktail Consisting of Digoxin, Furosemide, Metformin, and Rosuvastatin // *Clin Pharmacol Ther*. 2016. Sep; 100(3):259-67.

50. Strandell J., Bate A., Hägg S., Edwards I.R. Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction // *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Sep;68(3):427-34.

51. Tomillero A., Moral M.A. Gateways to clinical trials // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2010 Jul-Aug;32(6):437-61.

52. Ucar M., Neuvonen M., Luurila H., Dahlqvist R., Neuvonen P.J., Mjörndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and

simvastatin acid // *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Feb;59(12):879-82.

53. Uchida M., Tajima Y., Kakuni M., Kageyama Y., Okada T., Sakurada E., Tateno C., Hayashi R. Organic Anion-Transporting Polypeptide (OATP)-Mediated Drug-Drug Interaction Study between Rosuvastatin and Cyclosporine A in Chimeric Mice with Humanized Liver. *Drug Metab Dispos*. 2018 Jan; 46(1):11-19

54. Wilke R.A., Fanciullo J. Point-Counterpoint: SLCO1B1 Genotyping for Statins // *S D Med*. 2017 Mar;70(3):102-104.

55. Wooten J.M. A Brief Drug Class Review: Considerations for Statin Use, Toxicity, and Drug Interactions // *South Med J*. 2018 Jan;111(1):39-44.

56. Yamazaki S. Relationships of Changes in Pharmacokinetic Parameters of Substrate Drugs in Drug-Drug Interactions on Metabolizing Enzymes and Transporters. *J Clin Pharmacol*. 2018 May 3.

57. Yan M.M., Wu S.S., Ying Y.Q., Lu N., Zhong M.K. Safety assessment of concurrent statin treatment and evaluation of drug interactions in China // *SAGE Open Med*. 2018 Oct 11;6:2050312118798278.

58. Yan Y.L., Qiu B., Hu L.J. et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Clin Pharmacol*. 2013. Dec; 69(12): 2001-9.

59. Yang H.C., Lin C.W., Chen C.W., Chen J.J. Applying genome-wide gene-based expression quantitative trait locus mapping to study population ancestry and pharmacogenetics // *BMC Genomics*. 2014. Apr 29; 15 :319.

References:

1. Kozlov S.E., Kirishhina I.A., Gabdrifikova Ju.S., Solonina A.V. Ratsional'nye kombinatsii lekarstvennykh preparatov pri lechenii sosudistoi patologii v geriatrii [Rational combinations of drugs in the treatment of vascular pathology in geriatrics]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2015. №1. pp.54-59. [in Russian]

2. Sychev D.A., Otdelenov V.A. Mezhlekarstvennye vzaimodeistviya v praktike internista: vzglyad klinicheskogo farmakologa [Drug-drug interactions in the practice of internist: the view of clinical pharmacologist]. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* [Directory of outpatient physician]. 2014; 12: pp. 18-21. [in Russian]

3. Hohlov A.A., Sychev D.A., Sirotkina A.M. Aspekty bezopasnogo primeneniya statinov: mezhlekarstvennoe vzaimodeistvie, farmakogeneticheskie voprosy [Aspects of safe use of statins: drug-drug interaction, pharmacogenetic issues]. *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektr. nauchnyi zhurnal* [Medicine and pharmacology: electronic scientific journal.] 2016. №1-2 (24). <http://7universum.ru/med/article/item/2950>. [in Russian]

4. Alreja G., Inayatullah S., Goel S., Braden G. Rhabdomyolysis caused by an unusual interaction between azithromycin and simvastatin. *J Cardiovasc Dis Res*. 2012 Oct;3(4):319-22.

5. Amsden G.W., Kuye O., Wei G.C.. A study of the interaction potential of azithromycin and clarithromycin with atorvastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002 Apr; 42(4):444-9.

6. Bayés M., Rabasseda X., Prous J.R. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005 Jun;27(5):331-72.
7. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 Nov;11(6):933-946.
8. Bellosta S., Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2018. Jan; 17(1):25-37.
9. Boyd R.A., Stern R.H., Stewart B.H., Wu X., Reyner E.L., Zegarac E.A., Randinitis E.J., Whitfield L. Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. *J Clin Pharmacol.* 2000 Jan; 40(1):91-98.
10. Campbell G., Jayakumar U., McCracken S., Bene J. A cautionary tale: delayed onset rhabdomyolysis due to erythromycin/simvastatin interaction. *Age Ageing.* 2007 Sep;36(5):597.
11. Chang J.H., Ly J., Plise E., Zhang X., Messick K., Wright M., Cheong J. Differential effects of Rifampin and Ketoconazole on the blood and liver concentration of atorvastatin in wild-type and Cyp3a and Oatp1a/b knockout mice. *Drug Metab Dispos.* 2014 Jun;42(6):1067-73.
12. Cooper K.J., Martin P.D., Dane A.L., Warwick M.J., Raza A., Schneck D.W. Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Jan;55(1):94-9.
13. Duan P., Zhao P., Zhang L. Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling of Pitavastatin and Atorvastatin to Predict Drug-Drug Interactions (DDIs). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017 Aug;42(4): 689-705.
14. Edwards J.E., Eliot L., Parkinson A., Karan S., MacConell L. Assessment of Pharmacokinetic Interactions Between Obeticholic Acid and Caffeine, Midazolam, Warfarin, Dextromethorphan, Omeprazole, Rosuvastatin, and Digoxin in Phase 1 Studies in Healthy Subjects. *Adv Ther.* 2017 Sep;34(9):2120-2138.
15. Fernandes V., Santos M.J., Pérez A. Statin-related myotoxicity. *Endocrinol Nutr.* 2016 May;63(5):239-49.
16. Franz C.C., Bruggisser M., Krähenbühl S., Rätz Bravo A.E. Rhabdomyolysis associated with atorvastatin combined with amiodarone and fluconazole. *Praxis (Bern 1994).* 2011 Mar 2;100(5):273-84.
17. Guemara R., Lazarou I., Guerne I.A. Drug-induced myopathies. *Rev Med Suisse.* 2017 Mai 10;13(562):1013-1017.
18. Harolds J.A. Quality and Safety in Health Care, Part XXXIV: Coronary Artery Disease Secondary Prevention Medications. *Clin Nucl Med.* 2018 May;43(5): 331-332.
19. Heller D.J., Coxson P.G., Penko J. et al. Evaluating the Impact and Cost-Effectiveness of Statin Use Guidelines for Primary Prevention of Coronary Heart Disease and Stroke. *Circulation.* 2017 Sep 19;136(12):1087-1098.
20. Hirota T., Ieiri I. Drug-drug interactions that interfere with statin metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(9):1435-47.
21. Kaleem Z., Khan J.A., Mushtaq Z., Altaf S., Javed I. Assessment of potential interaction between simvastatin and clarithromycin in healthy adult male subjects. *Pak J Pharm Sci.* 2018 May;31(3):801-806.
22. Kanathur N., Mathai M.G., Byrd R.P. Jr, Fields C.L., Roy T.M. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. *Tenn Med.* 2001 Sep;94(9):339-41.
23. Kasichayanula S., Chang M., Liu X., Shyu W.C., Griffen S.C., LaCreta F.P., Boulton D.W. Lack of pharmacokinetic interactions between dapagliflozin and simvastatin, valsartan, warfarin, or digoxin. *Adv Ther.* 2012 Feb;29(2):163-77.
24. Khan S., Khan I., Novak M., Regmi A., Difilippo W. The Concomitant Use of Atorvastatin and Amlodipine Leading to Rhabdomyolysis. *Cureus.* 2018 Jan 3;10(1):e2020.
25. Lee A.J., Maddix D.S. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* 2001. Jan; 35(1): 26-31.
26. Levy R.H., Collins C. Risk and predictability of drug interactions in the elderly. *Int Rev Neurobiol.* 2007;81:235-51.
27. Lewin J.J. 3rd, Nappi J.M., Taylor M.H. Rhabdomyolysis with concurrent atorvastatin and diltiazem. *Ann Pharmacother.* 2002. Oct;36(10): 1546-1549.
28. Li D.Q., Kim R., McArthur E. et al. Risk of adverse events among older adults following co-prescription of clarithromycin and statins not metabolized by cytochrome P450 3A4. *CMAJ.* 2015 Feb 17;187(3):174-80.
29. Li D.Q., Kim R.B., McArthur E. et al. Statin Safety in Chinese: A Population-Based Study of Older Adults. *PLoS One.* 2016 Mar 8;11(3):e0150990.
30. Martínez-Jiménez C., Cruz-Angeles J., Videa M., Martínez L.M. Co-Amorphous Simvastatin-Nifedipine with Enhanced Solubility for Possible Use in Combination Therapy of Hypertension and Hypercholesterolemia. *Molecules.* 2018 Aug 28;23(9).
31. Methaneethorn J., Chamnansua M., Kaewdang N., Lohitnavy M. A pharmacokinetic drug-drug interaction model of simvastatin and verapamil in humans. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:5711-4.
32. Molden E., Skovlund E., Braathen P. Risk management of simvastatin or atorvastatin interactions with CYP3A4 inhibitors. *Drug Saf.* 2008;31(7):587-96.
33. Morival C., Westerlync R., Bouzillé G., Cuggia M., Le Corre P. Prevalence and nature of statin drug-drug interactions in a university hospital by electronic health record mining. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Apr;74(4):525-534.
34. Oztas M., Ugurlu S., Aydin O. Atorvastatin-induced dermatomyositis. *Rheumatol Int.* 2017 Jul;37(7):1217-1219.
35. Patel C.G., Li L., Girgis S., Kornhauser D.M., Frevert E.U., Boulton D.W. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole. *Clin Pharmacol.* 2011;3:13-25.
36. Pedersen J.K., Lydolph M.C., Somnier F., Junker P. Myopathy in a patient during simvastatin and fluconazole treatment. *Ugeskr Laeger.* 2016 Sep 26;178(39).
37. Prom R., Umscheid C.A., Kasbekar N., Spinler S.A. Effect of simvastatin-amiodarone drug interaction alert

on appropriate prescribing. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 Nov 1;70(21):1878-1879.

38. Ramkumar S., Raghunath A., Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin.* 2016. Nov;32(6): 631-639.

39. Roten L., Schoenenberger R.A., Krähenbühl S., Schlienger R.G. Rhabdomyolysis in association with simvastatin and amiodarone. *Ann Pharmacother.* 2004 Jun;38(6):978-81.

40. Sakamoto K., Osaki M., Hozumi A., Goto H., Fukushima T., Baba H., Shindo H. Simvastatin suppresses dexamethasone-induced secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in human bone marrow adipocytes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Apr 27;12(1):82.

41. Scarfia R.V., Clementi A., Granata A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury secondary to interaction between simvastatin and cyclosporine. *Ren Fail.* 2013. Aug;35(7):1056-7.

42. Selva-O'Callaghan A., Alvarado-Cardenas M., Pinal-Fernández I. et al. Statin-induced myalgia and myositis: an update on pathogenesis and clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018 Mar;14(3):215-224.

43. Shaik A.N., Bohnert T., Williams D.A., Gan L.L., LeDuc B.W. Mechanism of Drug-Drug Interactions Between Warfarin and Statins. *J Pharm Sci.* 2016 Jun;105(6):1976-1986.

44. Shin J., Pauly D.F., Pacanowski M.A., Langae T., Frye R.F., Johnson J.A. Effect of cytochrome P450 3A5 genotype on atorvastatin pharmacokinetics and its interaction with clarithromycin. *Pharmacotherapy.* 2011 Oct;31(10):942-50.

45. Siedlik P.H., Olson S.C., Yang B.B., Stern R.H. Erythromycin coadministration increases plasma atorvastatin concentrations. *J Clin Pharmacol.* 1999 May;39(5):501-4.

46. Sirtori C.R. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res.* 2014 Oct;88:3-11.

47. Son H., Lee D., Lim L.A., Jang S.B., Roh H., Park K. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014;29(2):120-8.

48. Srinivas N.R. Dual drug interactions via P-glycoprotein (P-gp)/ cytochrome P450 (CYP3A4) interplay: recent case study of oral atorvastatin and verapamil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Nov;64(11):1135-6.

49. Stopfer P., Giessmann T., Hohl K., Sharma A., Ishiguro N., Taub M.E., Zimdahl-Gelling H., Gansser D., Wein M., Ebner T., Müller F. Pharmacokinetic Evaluation of a Drug Transporter Cocktail Consisting of Digoxin, Furosemide, Metformin, and Rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Sep;100(3):259-67.

50. Strandell J., Bate A., Hägg S., Edwards I.R. Rhabdomyolysis a result of azithromycin and statins: an unrecognized interaction. *Br J Clin Pharmacol.* 2009 Sep;68(3):427-34.

51. Tomillero A., Moral M.A. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2010 Jul-Aug;32(6):437-61.

52. Ucar M., Neuvonen M., Luurila H., Dahlqvist R., Neuvonen P.J., Mjörndal T. Carbamazepine markedly reduces serum concentrations of simvastatin and simvastatin acid. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004 Feb;59(12):879-82.

53. Uchida M., Tajima Y., Kakuni M., Kageyama Y., Okada T., Sakurada E., Tateno C., Hayashi R. Organic Anion-Transporting Polypeptide (OATP)-Mediated Drug-Drug Interaction Study between Rosuvastatin and Cyclosporine A in Chimeric Mice with Humanized Liver. *Drug Metab Dispos.* 2018 Jan;46(1):11-19.

54. Wilke R.A., Fanciullo J. Point-Counterpoint: SLCO1B1 Genotyping for Statins. *S D Med.* 2017 Mar;70(3):102-104.

55. Wooten J.M. A Brief Drug Class Review: Considerations for Statin Use, Toxicity, and Drug Interactions. *South Med J.* 2018 Jan;111(1):39-44.

56. Yamazaki S. Relationships of Changes in Pharmacokinetic Parameters of Substrate Drugs in Drug-Drug Interactions on Metabolizing Enzymes and Transporters. *J Clin Pharmacol.* 2018 May 3.

57. Yan M.M., Wu S.S., Ying Y.Q., Lu N., Zhong M.K. Safety assessment of concurrent statin treatment and evaluation of drug interactions in China. *SAGE Open Med.* 2018. Oct 11;6:2050312118798278.

58. Yan Y.L., Qiu B., Hu L.J. et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Dec;69(12):2001-9.

59. Yang H.C., Lin C.W., Chen C.W., Chen J.J. Applying genome-wide gene-based expression quantitative trait locus mapping to study population ancestry and pharmacogenetics. *BMC Genomics.* 2014 Apr 29;15:319.

Контактная информация:

Махатова Асем Рамазановна – PhD докторант по специальности «Медицина» кафедры фармакологии имени д.м.н., профессора М.Н. Мусина, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Республика Казахстан, г Семей, ул. Узбекская 40 Г, кв. 241.

E-mail: asem_ram@mail.ru

Телефон: 87779860309

Received: 18 October 2018 / Accepted: 07 December 2018 / Published online: 30 April 2019

UDC: 616.832-009.614

OPTIMIZED METHOD OF UNILATERAL SPINAL ANESTHESIA, PRELIMINARY RESULTS

Yernar D. Mamyrov ¹, <https://orcid.org/0000-0003-4070-2165>**Daulet U. Mamyrov** ², <https://orcid.org/0000-0001-7887-1736>**Marat K. Syzdykbayev** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>**Yoshihiro Noso** ³, <https://orcid.org/0000-0003-3477-1260>

¹ Anesthesiology and intensive care department,
Semey medical university,
Semey city, Republic of Kazakhstan;

² Anesthesiology and intensive care department,
Pavlodar branch of Semey medical university,
Pavlodar city, Republic of Kazakhstan;

³ Department of surgery, Faculty of Medicine, Shimane University,
Izumo city, Shimane, Japan

Summary

Introduction: Unilateral, or otherwise, monolateral spinal anesthesia (USA /MSA), is one of the methods of spinal anesthesia in one side operations on the lower limbs. However, this kind of anesthesia is not without flaws. One of the main criteria for evaluating this type of anesthesia is the frequency of successful monolateral blocks, which, according to different authors, varies from 13% to 94%. Such a spread is, without any doubts, is not the criterion of a "reliable" method of anesthesia and in many cases is explained by the technique of its implementation. In recent years, by Mamyrov D.U. et al., a new original technique of monolateral spinal anesthesia with the use of electroneurostimulation (MCA + ENS) has been proposed, reg №26023 ((19) KZ(13)A4(11)26023), but its effectiveness and safety have not been studied enough.

The aim of the study: To conduct the comparative evaluation of the efficacy and safety of the methods of conventional monolateral spinal anesthesia (MSA) and monolateral spinal anesthesia using electroneurostimulation (MSA + ENS).

Materials and methods: This work was carried out within the frames of the PhD doctoral education program. On the basis of Pavlodar city hospital №1, in the period from July to September 2018, 18 patients operated on for varicose disease of the lower limbs, deep vein thrombosis of the lower extremities, as well as amputations of one of the extremities were examined. 7 patients underwent MSA + ENS (main group), 11 patients had traditional MSA (comparison group).

The study design is a blind, randomized, clinically-controlled study.

During the processing of statistical data, the following criteria were applied: the Shapiro – Wilk criterion, the Levene criterion, Student's t-test for independent samples, the U-Mann Whitney test with the Moses amendment and the Chi-square test was used to analyze dichotomous variables.

Results: Both study groups were comparable to gender $M = 1.56$ ($SD = 0.5$), age $M = 50.7$ ($SD = 8.7$), BMI = 25 ($SD = 5.2$) and ASA status $M = 2.4$ ($SD = 0.5$). In both groups there were no statistically significant differences in hemodynamic parameters, so in main group $M_{SAP} = 103$ ($SD = 4.6$), $t = 1.43$ $df = 16$ $p > 0.05$; in comparison group $M_{SAP} = 99$ ($SD = 6.6$), $t = 1.55$ $df = 15.7$ $p > 0.05$. At the same time, the parameters of the sensor and motor block are different. Thus, the adequacy of anesthesia in the main group was observed in all patients, in the comparison group, 4 (36%) patients required additional administration of analgesics. Bilateral anesthesia was in 2 (18.1%) patients in the comparison group. Also, 2 (18.1%) patients of the comparison group had nausea, without vomiting. In the postoperative period 2 (18.1%) patients of the comparison group there were post-puncture headaches, that had been treated after 2 days, in patients of the main group headaches were not observed

Conclusions: The obtained results, despite the small amount of observations, confirm the expediency of applying the MSA + ENS method, since this technique gives an objective control of the puncture of the dura mater process by obtaining a motor response. The MSA + ENS technique allows to stop pushing the spinal needle into the subarachnoid space, thereby reducing the incidence of injury of the spinal cord roots and cauda equina with a needle, also significantly increases the chance of obtaining an adequate one-sided spinal block. Thus, this method seems to us more effective and safe in comparison with the usual monolateral spinal anesthesia.

Keywords: unilateral spinal anesthesia, monolateral, unilateral, Quincke, electroneurostimulator, post-dural puncture headache, dura mater, bupivacaine, hyperbaric solution.

Резюме

**УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ МЕТОД ОДНОСТОРОННЕЙ
СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ, ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ****Ернар Д. Мамыров** ¹, <https://orcid.org/0000-0003-4070-2165>**Даулет У. Мамыров** ², <https://orcid.org/0000-0001-7887-1736>**Марат К. Сыздыкбаев** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>**Йошихиро Носо** ³, <https://orcid.org/0000-0003-3477-1260>¹ Кафедра анестезиологии и реаниматологии,
НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, республика Казахстан;² Курс анестезиологии и реаниматологии кафедры неотложной медицины,
Павлодарский филиал НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Павлодар, Республика Казахстан;³ Кафедра хирургии медицинского факультета университета Шимане,
город Идзумо, Шимане, Япония

Введение. Односторонняя, или по-другому, моностеральная спинальная анестезия (ОСА/МСА), это один из методов обезбоживания при односторонних операциях на нижних конечностях. Однако данный вид обезбоживания не лишен недостатков. Одним из главных критериев при оценке данного вида анестезии является частота удачных моностеральных блокад, которая по данным разных авторов, варьирует от 13% до 94%. Такой разброс, несомненно, не является критерием «надежного» метода анестезии и во многих случаях объясняется техникой ее выполнения. В последние годы, Мамыров Д.У. с соавторами, была предложена новая оригинальная техника моностеральной спинальной анестезии с применением электронейростимуляции (МСА+ЭНС), рег №26023 ((19)KZ(13)A4(11)26023), однако эффективность и безопасность ее недостаточно изучена.

Цель. В клинических условиях провести сравнительное исследование эффективности и безопасности методов общепринятой моностеральной спинальной анестезии (МСА) и моностеральной спинальной анестезии с применением электронейростимуляции (МСА+ЭНС).

Материалы и методы. В период с июля по сентябрь 2018 года, на базе Городской больницы №1 города Павлодара, было исследовано 18 пациентов, оперированных по поводу варикозной болезни нижних конечностей, тромбоза глубоких вен нижних конечностей, также ампутаций одной из конечностей. Из них у 7 пациентов проведена МСА+ЭНС (основная группа), у 11 пациентов традиционная МСА (группа сравнения). Дизайн исследования - слепое рандомизированное клинически-контролируемое исследование.

При статистической обработке данных, применялись критерии Шапиро-Уилка, Ливиня, t-критерий Стьюдента для независимых выборок, U-Манна Уитни с поправкой Мозеса и критерий Хи-квадрат для анализа дихотомических переменных.

Результаты: Исследуемые группы были сопоставимы относительно пола $M=1,56(SD=0,5)$, возраста $M=50,7(SD=8,7)$, ИМТ $M=25(SD=5,2)$ и класса риска по ASA $M=2,4(SD=0,5)$. В обеих группах не было статистически значимых различий в показателях гемодинамики, так $M_{САД1}=103(SD=4,6)$, $t=1,43$ $df=16$ $p>0,05$; $M_{САД2}=99(SD=6,6)$, $t=1,55$ $df=15,7$ $p>0,05$. В то же время, показатели сенсорного и моторного блока разнятся. Так, адекватность анестезии в основной группе наблюдалась у всех пациентов, в группе сравнения у 4 (36%) пациентов потребовалось дополнительное введение анальгетиков. Билатеральная анестезия была у 2(18,1%) пациентов группы сравнения. Также у 2(18,1%) пациентов группы сравнения наблюдалась тошнота, без рвоты. В послеоперационном периоде у больных основной группы головных болей не было отмечено, а у 2(18,1%) пациентов группы сравнения наблюдались постпункционные головные боли, купированные на 2 сутки.

Выводы: Полученные результаты, несмотря на малый объем наблюдений, подтверждают целесообразность применения метода МСА+ЭНС, так как эта техника дает возможность объективного контроля процесса пункции твердой мозговой оболочки путем получения двигательного ответа. Данная методика МСА+ЭНС позволяет остановить продвижение иглы в субарахноидальное пространство, что тем самым позволяет уменьшить частоту травм корешков спинного мозга иглой и значительно повышает шанс получения адекватного одностороннего спинального блока. Таким образом, данная методика нам представляется более эффективной и безопасной в сравнении с обычной моностеральной спинальной анестезией.

Ключевые слова: односторонняя спинальная анестезия, моностеральная, унитарная, Квинке, электронейростимулятор, постпункционная головная боль, твердая мозговая оболочка, бупивакаин, гипербарический раствор.

Түйіндеме

БІР ЖАҚТЫ ЖҰЛЫН АНЕСТЕЗИЯ ӘДІСІН ЖЕТІЛДІРУ, АЛДЫН АЛА НӘТИЖЕЛЕРІ

Ернар Д. Мамыров ¹, <https://orcid.org/0000-0003-4070-2165>**Даулет У. Мамыров** ², <https://orcid.org/0000-0001-7887-1736>**Марат К. Сыздықбаев** ¹, <https://orcid.org/0000-0002-0561-4111>**Йошихиро Носо** ³, <https://orcid.org/0000-0003-3477-1260>

¹Анестезиология және реаниматология кафедрасы,
Семей медициналық университеті,
Семей қаласы, Қазақстан Республикасы

²Анестезиология және реаниматология курсы жедел медицина кафедрасының,
Семей медициналық университетінің Павлодар филиалы,
Павлодар қаласы, Қазақстан Республикасы

³Хирургия кафедрасы, Шимане университетінің медицина факультеті,
Идзумо қаласы, Шимане, Жапония

Кіріспе. Бір жақты немесе басқаша, молатеральды жұлын анестезиясы (БЖЖА /МЖА) аяққа жасалынатын біржақты операциялар үшін анестезия әдістерінің бірі болып табылады. Алайда, бұл анестезияның кемшіліктері де бар. Анестезияның осы түрін бағалауда негізгі критерийлерінің бірі- эффективті молатеральды блокадалардың жиілігі, әртүрлі авторлардың пікірінше, 13% -дан 94% -ға дейін өзгереді. Мұндай айырмашылық, әрине, анестезияның «сенімді» әдісінің өлшемі емес және көптеген жағдайларда оны жүзеге асыру әдісімен түсіндіріледі. Соңғы жылдары Мамыров Д.У. авторларымен, электронейростимуляцияны қолдану арқылы (МСА + ЭНС) молатеральды жұлын анестезиясының жаңа бірегей әдістемесі ұсынылған, рег №26023 ((19)KZ(13)A4(11)26023), бірақ оның тиімділігі мен қауіпсіздігі толығымен зерттелмеген.

Мақсаты. Клиникалық жағдайларда қарапайым молатеральды жұлын анестезиясының (МСА) тиімділігі мен қауіпсіздігін және электронейростимуляция қолдануымен (МСА + ЭНС) молатеральды жұлын анестезиясын салыстырмалы зерттеу жүргізу.

Материалдар мен әдістер. Бұл жұмыс PhD диссертация аясында жүзеге асырылды. Павлодар қаласының №1 қалалық ауруханасының жағдайында, шілде айынан қыркүйек айына дейін 18 науқасқа ота жасалды, варикоз ауруына, аяқтардың терең тамырларындағы тромбоздарында және аяқтардың біреуінің ампутациясына байланысты жүргізілді. Олардың ішінде 7 науқасқа МСА + ЭНС (негізгі топ), 11 науқаста жалпы МСА (салыстырмалы топ) болды.

Зерттеу дизайны - соқыр, рандомизацияланған, клиникалық бақылаулы зерттеу. Статистикалық деректерді өңдеу үшін, Шапиро-Уилк, Ливиня критерийі, тәуелсіз үлгілер үшін Студент t-критерийі, Мозес түзетуімен U-Манн Уитни және Хи-квадрат тесті дихотомдық деректерді талдау үшін пайдаланылды.

Нәтижелері: Зерттелген топтар M = 1.56 (SD = 0.5), M = 50.7 (SD = 8.7), ДСИ M = 25 (SD = 5.2) ASA M = 2.4 (SD = 0.5). Екі топта да гемодинамикалық параметрлерде статистикалық маңызды айырмашылықтар болмады, сондықтан MCAD1 = 103 (SD = 4.6), t = 1.43 df = 16 p > 0,05; MCAD2 = 99 (SD = 6.6), t = 1.55 df = 15.7 p > 0,05. Сонымен қатар сенсорлық және моторлы блоктың көрсеткіштері әр түрлі. Осылайша, негізгі топтағы анестезия барлық науқастарда науқастарда эффективті болды, салыстыру тобында 4 (36%) науқасқа анальгетиктерді қосымша енгізу қажет болды. Салыстыру тобында 2 (18,1%) науқаста екі жақты анестезия байқалды. Сонымен қатар салыстырмалы топтағы 2 (18,1%) науқаста жүрек айнуы, құсу болған жоқ. Операциядан кейінгі кезеңде негізгі топтағы науқастарда бас ауруы байқалған жоқ, салыстырмалы топтағы 2 (18,1%) науқаста, 2 күннің ішінде пункция кейінгі бас ауруы байқалды.

Қорытындылар: Алынған нәтижелер МСА + ЭНС әдісін қолдану орындылығын растайды, себебі бұл әдіс қозғалтқыш реакциясы арқылы ұзақ уақыттық пункцияны объективті бақылауға мүмкіндік береді. МСА + ЭНС әдісі инелерді субарахноидальды кеңістікте қозғалуын тоқтатуға мүмкіндік беріп, осылайша жұлын миын жарақат алу жиілігін азайтады, ол бастапқыда бір жақты омыртқаның блоктарын алу мүмкіндігін арттырады. Осылайша, бұл әдіс дәстүрлі молатеральды жұлын анестезиясымен салыстырғанда бізге тиімді және қауіпсіз болып табылады.

Негізгі сөздер: бір жақты жұлын анестезиясы, молатеральды, унилатеральды, Квинке, электронейростимулятор, пункциядан кейінгі бас ауруы, бупивакаин, гипербарикалық ерітінді

Библиографическая ссылка:

Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Сыздыкбаев М.К., Йошихиро Носо. Усовершенствованный метод односторонней спинальной анестезии, предварительные результаты // Наука и Здоровоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 67-75.

Mamyrov Ye.D., Mamyrov D.U., Syzdykbayev M.K., Yoshihiro Noso Optimized method of unilateral spinal anesthesia, preliminary results. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 67-75.

Мамыров Е.Д., Мамыров Д.У., Сыздыкбаев М.К., Йошихиро Носо. Бір жақты жұлын анестезия әдісін жетілдіру, алдын ала нәтижелері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 67-75.

Introduction

The positive impact of regional anesthesia on the pathophysiology of operative trauma, the rapid development of the block, the high quality of sensory and motor block, ease of implementation, reliability of muscle relaxation, low risk of systemic toxic reactions and cost effectiveness, led to a significant increase of the number of spinal anesthesia in the overall structure of pain management methods [6, 7].

On the other hand, high applicability of spinal anesthesia throughout the world, as well as popularity among anesthesiologists [13], due to the high efficiency and reliability of the spinal block, like any other methods of anesthesia, has its pitfalls.

One of these drawbacks is the development of hypotension during the operation upon the occurrence of spinal anesthesia, which, according to different authors, reaches 33% in general surgical patients, up to 70-80% of obstetric patients [12, 19].

Another important complication of spinal anesthesia is post-puncture headache (PGB), characterized by the appearance of headache within three days in 91% of cases and in 66% of cases within 48 hours after lumbar puncture. The frequency of this complication varies from 1 to 40% depending on the diameter of the needle, direction of needle, the competence of the anesthesiologist and the presence of associated risk factors [2].

In 1961, the technique of monolateral (unilateral) spinal anesthesia was described, in which the authors noted that monolateral spinal anesthesia (MSA) was accompanied by fewer central hemodynamic and respiratory impairments due to sympathetic blockade on only one side [20]. A large role in achieving the aforementioned is played by the rate of injection of a local anesthetic, its volume, type and caliber of spinal needles [25, 26]. This type of anesthesia has proven itself in both conventional medical institutions and one-day surgery clinics [22], due to its advantages, in particular: achieving an asymmetric spread of spinal anesthesia between the operated and non-operated parties [9]. However, strict monolateral distribution of anesthetic in the subarachnoid space and, as a consequence, unilateral anesthesia is not always an achievable indicator [17], which according to different authors varies from 68% to 94.5%. If the introduction of low doses of anesthetic, during the monolateral spinal anesthesia is performed with errors, superficial, poor-quality anesthesia may occur that will require additional systemic administration of analgesics, and failure of such anesthesia will result in conversion to total intravenous anesthesia (TIVA). On the other hand, there are a number of contraindications associated with anatomy, features of the spinal column pathology, obesity, which make it difficult and precluding the use of this type of anesthesia due to the high probability of unsuccessful puncture of the subarachnoid space, or requiring repeated

attempts of the anesthesiologist, which increases the risk of complications. The consequence of the above is that researches of different authors continue to improve the selectivity of monolateral spinal anesthesia. For example, in the study of Yakup Tomak et al., the method of cooling the solution of Bupivacaine 0.5% to 5 ° C, in order to increase the density of solution to hyperbaric is described, which according to the authors increased the frequency and improved the quality of the monolateral block [21].

Other authors compared the injection rate of anesthetic into the spinal space, and proved the effectiveness of slow introduction of anesthetic [10]. Also, these studies provide controversial data on the patient's side position, since it is known that the time required to fix anesthetic on the axons of the nervous structures of spinal cord varies from 10 to 25 minutes, which in some cases delays a surgical team and not every patient can lie so much time in the lateral decubitus position.

At the same time, a high interest in MSA is mainly caused by hemodynamic advantages, namely, a decrease in blood pressure after the onset of anesthesia was recorded much less frequently, compared to bilateral SA, and according to the data of various authors was from 5 to 18% [1, 11, 24, 28, 29]. Also, the use of MSA causes greater adherence in both patients and surgeons, due to the spread of sympathetic block only on the operated side, and as a consequence, comfort in postoperative period due to the preservation of motor activity in the non-operated limb, also when applying MSA for short-term operations, the recovery rate of sensory and motor sensitivities are significantly higher in comparison with traditional bilateral spinal anesthesia [23, 24].

Monolateral spinal anesthesia, in terms of safety, has significant advantages over bilateral. Thus, the incidence of acute urinary retention in the postoperative period is significantly lower compared with bilateral anesthesia [28, 30].

However, along with all the advantages of the MSA, there are some drawbacks: to properly perform this type of anesthesia, high qualifications and experience of an anesthesiologist are required, strict adherence to an anesthesia algorithm is necessary, since during the manipulation the patient is in lateral decubitus position with the legs, brought to the body and as a result, there is a high probability of injury of spinal cord and cauda equine [14]. Also there can be needle deviations from the median line, failure of the puncture of subarachnoid space, and no leakage of cerebrospinal fluid from the needle cannula [1]. As the confirmation of the above, we can assume the data of different authors, showing that the frequency of successful monolateral blocks varies from 13% to 94% [3, 5-7, 10, 11], which undoubtedly is not a criterion of the "reliable" method of anesthesia.

Repeated attempts of puncture can provoke the appearance of post-dural puncture headaches [21], due to the multiple damage of dura mater, and as a result, the outflow of cerebrospinal fluid into epidural space [29].

The aforementioned is confirmed by data, presented in a meta-analysis conducted in 2017 by Chambers D.J. et al., where 41 papers were investigated, including 43 clinical cases of cerebral nerve palsy, where the authors found that the main etiological factor of such a terrible complication is intracranial hypotension [8].

With regard to the economic component of the MSA, a number of authors noted a higher profitability due to a reduction in the dose of injected anesthetic from 25 to 50% [16], a decrease in the patient's stay in clinic and a decrease in the number of bed-days, which significantly reduces the costs of medical institutions, as well as patients for treatment [4, 15, 18].

It follows that taking into account the advantages and disadvantages of monolateral spinal anesthesia, there is an obvious need for further study of this method of anesthesia, as well as its improvement. In recent years, a new original technique of monolateral spinal anesthesia with the use of electroneurostimulation has been proposed (MSA + ENS) [27] however, its effectiveness and safety is not studied well.

Thus, **the purpose of this work** was to conduct in clinical conditions a comparison of the efficacy and safety of methods of conventional monolateral spinal anesthesia (MSA) and monolateral spinal anesthesia using electroneurostimulation (MSA + ENS).

Materials and methods of research.

The design of this study is a blind, randomized, clinically-controlled study. *The inclusion criteria were:* upcoming surgery on the vessels of one lower limb; age from 25 to 65 years; ASA risk – I-III degree; informed consent of the patient. *Exclusion criteria were:* refusal to participate in the study; ASA risk IV-V degree; coagulopathy of various etiologies; acute heart and / or respiratory failure; hypovolemia; intolerance to local anesthetics; infection of skin and soft tissues in the area of intended puncture; peripheral neuropathy; cognitive / mental disorders or alcohol / drug dependence, causing inability to adhere to the study protocol, as well as the patient's refusal of regional anesthesia.

The aforementioned means, that patients with an upcoming vascular operation on the lower limb, who suits the inclusion / exclusion criteria, receive information about the methods and extent of the upcoming anesthesia in oral and written form. Then they are included in the study after an informed consent to anesthesia is obtained.

Randomization in this study was carried out by the method of opaque, sealed and consecutively numbered envelopes, which were opened just before the anesthesia, and then entered into the table of accounting of distributed patients.

Evaluation of the level of sensory block was carried out using the "pin-prick" test (loss of pain sensitivity of the skin in response to needle irritation), which implies a score of 0 - maintaining pain sensitivity; feeling of dull touch in response to stimulation with a sharp needle - 1 point (analgesia); no sensations during needle stimulation - 2 points (anesthesia).

Evaluation of the level of motor block was carried out using a modified "Bromage" scale, where Bromage 0 - the patient can lift a straight leg; Bromage 1 - the patient can lift a leg bent at the knee; Bromage 2 - movements only in the ankle joint; Bromage 3 - full motor block, movements in the hip, knee, ankle joints are absent.

The assessment of the level of pain - by the visual analogue scale (VAS); Intra / postoperative monitoring of hemodynamics and respiration was also carried out until sensitive and motor activity fully restored. Within 3 days, the complications of anesthesia were monitored.

Spinal anesthesia was considered as one-sided in case of sensory block at the 20th minute was at the level of Th12 and the modified Bromage scale was at the level of > 2 on the operated limb, and also in case of the absence of sensory and motor sensitivity on the healthy non-operated limb.

The adequacy of anesthesia was determined by the absence of the need for additional administration of analgesics and anesthetics, i.e. adequate — no need for analgesic administration, inadequate — only analgesics were required, failure of anesthesia — if there was a conversion to general anesthesia (TIVA).

We investigated 18 patients operated for varicose disease of lower extremities, deep vein thrombosis of lower extremities, and amputations of one of the extremities. 7 patients underwent MSA + ENS (main group), 11 patients had usual MSA (comparison group).

The anesthesia technique of the MCA + ENS was as follows: before surgery, 6-10 ml / kg of crystalloid solution 0.9% of sodium chloride/Ringer's solution were administered intravenously in 15-20 minutes. Then the patient was positioned in the lateral decubitus position on the side of the upcoming surgery. Under strict aseptic conditions, the puncture of subarachnoid space was performed at the LIII-LIV level with a Stimuplex 22G (B.Braun) needle connected to the Stimuplex-HNS 12 electroneurostimulation apparatus (B.Braun). A 4 ma current, with frequency of 2 Herz and pulse duration of 0.1 msec was conducted through the needle. After the puncture of dura mater, if the patient received a motor response and sensations of electric stimulation on the side of the forthcoming surgery, the needle bevel was turned down and the estimated dose of hyperbaric Bupivacaine (Grindex) was slowly injected, making up 7.5 mg 0.5% solution for 60-120 seconds, without aspiration of cerebrospinal fluid. After the injection, the patients were in lateral decubitus position for 15–20 minutes to fix a local anesthetic on nerve structures. On the other hand, if the aforementioned sensations of electrical irritation and motor response were not received on the dependent side, this meant that the needle tip is placed wrong. In this case, the needle was removed and re-inserted to get the effect on the side of upcoming operation. Thus, for the first time, we used the needle for electroneurostimulation of the Stimuplex brand from B.Braun (Germany), which allows to localize the location of the needle tip in the subarachnoid space in relation to the midline and more precisely introducing a local anesthetic into the subarachnoid space.

Monolateral spinal anesthesia according to the standard technique (MSA) was carried out as follows: similar to the

MSA + ENS method, before surgery, 6-10 ml / kg of crystalloid solution of 0.9% sodium chloride/Ringer's solutions were administered intravenously. Then the patient also was positioned in the lateral decubitus position on the side of the upcoming surgery. Under strict aseptic conditions, the puncture of subarachnoid space was performed at the LIII-LIV level with a standard spinal needle of size 22G of the B.Braun company (Germany) with a Quincke cut. After the puncture of dura mater and obtaining cerebrospinal fluid in the needle cannula, which was evidence of falling into the subarachnoid space, the needle bevel was turned down and the estimated dose of hyperbaric Bupivacaine (Grindex) was slowly injected, making up 7.5 mg 0.5% solution for 60-120 seconds, without aspiration of cerebrospinal fluid. After the injection, the patients were in lateral decubitus position for 15–20 minutes to fix a local anesthetic on nerve structures.

Hemodynamic monitoring in both groups was started 15 minutes prior to anesthesia on admission to the operating room, blood pressure, heart rate, and SpO₂ were measured. Further, intraoperative monitoring was carried out every 5 minutes after administration of local anesthetic for 20 minutes, then every 15 minutes until the end of the operation, the above-mentioned central hemodynamic parameters were measured, as well as anesthesia quality indicators (pin-prick, Bromage scale, pain level according to VAS). The degree of anesthesia adequacy and the need for additional administration of analgesics / hypnotics, the achievement of one-sidedness of anesthesia, as well as the regression time of the motor block were also recorded. Complications of spinal anesthesia, such as nausea, vomiting, hypotension, were recorded. Hypotension was considered as a decrease in blood pressure more than 30% from the baseline, and bradycardia was considered as decrease in heart rate below 50 beats / min. Hemodynamics were corrected if necessary. In the postoperative period, the regression time of motor and sensory block was recorded, as well as the need for the introduction of analgesics.

The information described above is filled in by the anaesthesiologist, who performed the appropriate type of anesthesia in the framework of this study, into a special patient's condition assessment card, where he encodes the performed type of anesthesia (for example, MSA-4, MSA + ENS-7). Further, another researcher transfers the received information to the statistical editor and carries out statistical processing, which is described below.

If we take into account the use of pre-prepared, numbered and sealed envelopes with written type of anesthesia, that is opened in the operation room right before the anesthesia, as well as the encoding of the results of intraoperative patient's condition - thus we achieved double blinding in this study, which certainly improves the quality of research and reduce the risk of the impact of human factor.

Statistical processing was performed using the IBM SPSS Statistics program (version 20.0.0.02). The confidence interval was 95%, the 2-sided significance was 0.05 with a power of 0.8. The normality of the distribution was checked using the Shapiro – Wilk criterion, the equality of dispersion was checked using the Levene criterion. Patient characteristics as well as differences in hemodynamics

were analyzed using Student's t-test for independent samples with normal distribution and equality of variances. The sensory and motor blockade characteristics were analyzed using the U-Mann Whitney test with the Moses amendment for independent samples. The Chi-square test was used to analyze dichotomous variables. Quantitative data were presented as mean (M) ± standard deviation (SD). Ordinal data are presented as Median.

This study was carried out in frames of PhD doctoral program, in the period from July to September 2018.

The study was approved by the Local Institutional Ethical Committee (protocol №1, 28.09.2017) and written, informed consent was obtained from all patients before anesthesia.

The results of the study

There were no statistically significant differences in the studied groups regarding age, gender, body mass index, class of anesthetic risk for ASA (table 1). In most cases, surgery was completed without the additional administration of analgesics / anesthetics. In the comparison group, one patient required the administration of 150 mg of Ketamine hydrochloride, three patients were given 2 to 4 ml of 0.005% Fentanyl by the end of the operation.

Table 1.

Patient characteristics (Mean ± standard deviation).

	MSA+ENS	MSA
Age	51 ± 11	50 ± 7
Height	165 ± 6	165 ± 7
Weight	71 ± 18	69 ± 16
Gender	1,57 ± 0,5	1,55 ± 0,5
BMI	26 ± 6	25 ± 5
ASA risk	2,57 ± 0,5	2,36 ± 0,5

There were no statistically significant differences in hemodynamic parameters in the compared groups. So, SBP in patients who underwent MSA + ENS was on average 4 mm Hg. higher (with a normal distribution and equality of dispersions) than in patients who underwent standard MSA (t = 1.464; df = 16; p = 0.162).

Pulse rate in patients who underwent MSA + ENS were on average 15 units lower (with a normal distribution and equality of variances) than in patients who underwent a standard MSA (t = -2.096; df = 16; p = 0.052).

Hemodynamic correction was required in 3 patients of the comparison group, using either crystalloid solutions from 500 to 1000 ml, in more severe cases, hydroxyethyl starch (HES) solutions 500 ml intravenously were used.

Also, the duration of surgery and the regression time of motor block were relatively equal: the duration of surgery in patients undergoing MSA + ENS was, on average, 5 minutes shorter (with normal distribution and equality of dispersions) than in patients who underwent standard MSA (t = -0.579; df = 16; p = 0.571).

The regression time of motor block of anesthetized lower limb in patients who underwent an MSA + ENS was, on average, 13 minutes shorter (with a normal distribution and equality of dispersions) than in patients who underwent a standard MSA (t = -1,358; df = 16; p = 0.193).

The ratio between the sensory and motor blocks among the groups is summarized in Table 2. Thus, the quality of

the sensory and motor blocks in the main group (Bromage > 2 and Pin-prick = 2) in most cases exceeded that in the comparison group, but according to the Mann-Whitney test, significant differences in the above indicators were not observed, and the null hypothesis of $p = 0.211$ was adopted for the Pin-prick test and $p = 0.056$ for the Bromage test.

Table 2.

Characteristics of anesthesia and other data.

	MSA+ENS	MSA
SBP	103 ± 5	99 ± 7
Pulse rate	69 ± 30	85 ± 19
Anesthesia adequacy 1/2/3	7/0/0	7/5/0
Additional analgesic administration	0	4 (36%)
Sensory block pinprick) Th12 (after 15 min) 0/1/2	0/0/7	0/4/8
Motor block (Bromage scale) 0/1/2/3	0/0/0/7	0/1/5/5
Surgery duration	85 ± 19	90 ± 20
Motor block recovery (min)	116 ± 21	130 ± 21
MSA on the 15th minute monolateral / bilateral	7/0	9/2
Nausea yes / no	0/7	3/8
Vomit yes / no	0	0
PDPH yes/no	0/7	1/10

Strictly unilateral anesthesia was achieved in 100% of cases in the main group and in 9 out of 11 cases (81.8%) in the comparison group $\chi^2 = 1.432$, $df. = 1$, $p = 0.231$.

Concerning early complications of anesthesia, such as nausea and vomiting, it can be said that in the main group 100% of patients did not have nausea, in the comparison group in 3 out of 11 patients (27.3%) nausea was recorded ($\chi^2 = 2.291$, $df. = 1$, $p = 0.130$). Vomiting was not recorded in both groups.

In the postoperative period, 1 (5.6%) patient of the comparison group showed post-dural puncture headache, cured on the 2nd day; no such complication was detected in the main group.

Discussion

In the medical scientific literature, no similar studies were found where monolateral spinal anesthesia (MSA) and monolateral spinal anesthesia with the use of electroneurostimulation (MSA+ENS) were compared. In general, the authors compared bilateral spinal anesthesia with monolateral spinal anesthesia, where MSA has obvious, distinct advantages due to more stable hemodynamics [9][11]. As an example, closest to ours, we can cite the study of the authors Moosavi Tekye S.M. and Alipour M., where they conducted a comparative assessment of the effects and complications of unilateral and bilateral spinal anesthesia in orthopedic surgery of the lower extremities [17], for example, in this study, almost all of the indicators were similar to the indicators used in our study.

Of the main ones, we can provide an assessment on the Bromage and Pin-prick scales, an assessment of

hemodynamic parameters, the adequacy of anesthesia and the need for additional analgesics as well as an assessment of complications associated with one or another type of anesthesia.

It is also necessary to note the frequency of post dural puncture headaches (PDPH) - one of the most important indicators that interests the scientific community and practical anesthesiologists most strongly, so in our study, with a sample size of just 17 patients versus 72 patients, the frequency of PDPH is 1 patient in the control group in the absence of such a complication in the main group, against 2 cases of PDPH in the control group in the study of the authors Moosavi Tekye SM et al., which undoubtedly requires a further expansion of the sample size and research of these complications.

In other studies, authors compare monolateral spinal anesthesia with sciatic nerve block [22], paravertebral blocks, continuous epidural or spinal anesthesia, epidural anesthesia in pure form, a comparison of different types of needles with monolateral spinal anesthesia, various types and doses of local anesthetics, and adding various drugs as an adjuvants to the main local anesthetic [5][7][15][21].

However, there is almost no study has adequately described the topic of the number of successful punctures, as well as the use of MSA in critical patients, patients with obesity, spinal column deformities in which the use of MSA may be contraindicated.

Thus, the comparison of two methodologically similar types of anesthesia, can be considered as one of the main advantages of this study, and we couldn't find any information about such comparisons, provided by other authors in the form of scientific articles or abstracts, which indicates that there is no such comparison has been made before us. The use of randomization, double blind design of study, and conducting research in two different medical centers contributes to an increase in the quality of research and a more objective and correct assessment of the results obtained.

From a technical point of view, objectification of the dura mater puncture as a result of the use of electroneurostimulation should be noted, and the possibility of using this type of anesthesia in critical patients and patients in whom the use of a conventional MSA may be accompanied by technical difficulties and which may require multiple puncture attempts with all resulting consequences.

Statistical processing of the results showed that there were no significant differences in the main assessment criteria. In our opinion, there were no differences due to the fact that a small number of observations were taken as a basis, therefore there is an increase in statistical error and a high risk of obtaining a statistical error of the 1st type. However, the study showed that the presence of objective criteria for the tip of the needle in the subarachnoid space improved the quality of the anesthesia obtained and reduced the number of postoperative nausea and PDPH in MSA + ENS. In our opinion, further studies and an increase of sample size will provide statistically significant results for the benefits of the MSA + ENS, compared to the usual MSA.

Hemodynamic parameters were not significantly different, since two similar methods were compared and the same doses of local anesthetic were used.

Conclusions

The obtained results confirm the expediency of using the MSA + ENS method, since the technique developed by us allows objective monitoring of the dura mater puncture process by obtaining a motor response. This method of MSA + ENS allows to stop moving the needle into the subarachnoid space, thereby reducing the incidence of injuries to the roots of the spinal cord and cauda equina with a needle. Also this technique increases the chance of obtaining an adequate one-sided spinal anesthesia. Thus, this technique seems to us more effective and safe compared to conventional monolateral spinal anesthesia.

This study was carried out in frames of PhD doctoral program, in the period from July to September 2018.

Source of Support: Nil.

Conflict of Interest: None declared.

The article didn't published and is not being under review in other journal and issues.

References:

1. *Barbosa F.T., Jucá M.J., Castro A.A., Cavalcante J.C.* Neuraxial anaesthesia for lower-limb revascularization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD007083. DOI: 10.1002/14651858.CD007083.pub3.
2. *Basurto Ona X. et al.* Drug therapy for preventing post-dural puncture headache // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. № 2. C. CD001792.
3. *Bergmann I. et al.* Selective unilateral spinal anaesthesia for outpatient knee arthroscopy using real-time monitoring of lower limb sympathetic tone // *Anaesth. Intensive Care.* 2015. T. 43. № 3. pp. 351–356.
4. *Büttner B. et al.* Einseitige Spinalanästhesie // *Anaesthesist.* 2016. T. 65. № 11. pp. 847–865.
5. *Cappelleri G. et al.* Spinal anesthesia with hyperbaric levobupivacaine and ropivacaine for outpatient knee arthroscopy: a prospective, randomized, double-blind study // *Anesth. Analg.* 2005. T. 101. № 1. pp. 77–82, table of contents.
6. *Casati A. et al.* Randomized comparison between sevoflurane anaesthesia and unilateral spinal anaesthesia in elderly patients undergoing orthopaedic surgery. // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003. T. 20. № 8. pp. 640–6.
7. *Casati A. et al.* A prospective, randomized, double-blind comparison of unilateral spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine, ropivacaine, or levobupivacaine for inguinal herniorrhaphy // *Anesth. Analg.* 2004. T. 99. № 5. pp. 1387–1392.
8. *Chambers D.J., Bhatia K.* Cranial nerve palsy following central neuraxial block in obstetrics – a review of the literature and analysis of 43 case reports // *Int. J. Obstet. Anesth.* 2017. T. 31. pp. 13–26.
9. *Cicekci F. et al.* Is unilateral spinal anesthesia superior to bilateral spinal anesthesia in unilateral inguinal regional surgery? // *Middle East J. Anaesthesiol.* 2014. T. 22. № 6. pp. 591–6.
10. *Enk D. et al.* Success rate of unilateral spinal anesthesia is dependent on injection flow // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2001. T. 26. № 5. pp. 420–427.
11. *Esmoğlu A. et al.* Bilateral vs. unilateral spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopies. // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2004. T. 12. № 2. pp. 155–8.
12. *Gao L. et al.* Effects of prophylactic ondansetron on spinal anesthesia-induced hypotension: a meta-analysis // *Int. J. Obstet. Anesth.* 2015. T. 24. № 4. pp. 335–343.
13. *J. Brull M., Monica M., J. Brull S.* Spinal anesthesia // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2005. T. 18. № 5. pp. 527–533.
14. *Kosem B.* An unusual complication of anesthesia: Unilateral spinal myoclonus // *Ağrı - J. Turkish Soc. Algol.* 2016. T. 29. № April. pp. 90–91.
15. *Kumar Singh T. et al.* Unilateral Spinal Anaesthesia for Lower Limb Orthopaedic Surgery Using Low Dose Bupivacaine with Fentanyl or Clonidine: A Randomised Control Study // *J. Anesth. Clin. Res.* 2014. T. 05. № 12. P. 5.
16. *Magar J.S., Bawdane K.D., Patil R.* Comparison of Efficacy and Safety of Unilateral Spinal Anaesthesia with Sequential Combined Spinal Epidural Anaesthesia for Lower Limb Orthopaedic Surgery // 2017., pp. 17-20.
17. *Moosavi Tekye S.M., Alipour M.* Comparison of the effects and complications of unilateral spinal anesthesia versus standard spinal anesthesia in lower-limb orthopedic surgery // *Brazilian J. Anesthesiol. (English Ed.)* 2013. T. 110.
18. *Potapov O.L.* Unilateral spinal anesthesia in operations on the kidney and upper third of the ureter. // *Klin. khirurgiia.* 2009. № 10. pp. 36–9.
19. *Ripollés Melchor J. et al.* Colloids versus crystalloids in the prevention of hypotension induced by spinal anesthesia in elective cesarean section. A systematic review and meta-analysis. // *Minerva Anesthesiol.* 2015. T. 81. № 9. pp. 1019–30.
20. *Tanasichuk M.A. et al.* Spinal hemianalgesia: an evaluation of a method, its applicability, and influence on the incidence of hypotension // *Anesthesiology.* 1961. T. 22. № 1. pp. 74–85.
21. *Tomak Y. et al.* Effect of cooled hyperbaric bupivacaine on unilateral spinal anesthesia success rate and hemodynamic complications in inguinal hernia surgery // *J. Anesth.* 2016. T. 30. № 1. pp. 26–30.
22. *Zhang L. et al.* Sciatic-femoral nerve block versus unilateral spinal anesthesia for outpatient knee arthroscopy: A meta-analysis // *Minerva Anesthesiol.* 2015. T. 81. № 12. pp. 1359–1368.
23. *Kozyrev A.S. i dr.* Monolateral'naya spinal'naya anesteziya u detei. [Monolateral spinal anesthesia in children.]; Federal'noe gosudarstvennoe byudzhethoe uchrezhdenie «Rossiiskii orden Trudovogo Krasnogo Znameni nauchno-issledovatel'skii institut travmatologii i ortopedii im. R.R. Vredena» Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii [Federal State Budgetary Institution "Russian Order of the Red Banner of Labor Research Institute of Traumatology and Orthopedics. R.R. Vreden" of the Ministry of Health of the Russian Federation], 2010. pp. 13-17. [in Russian]
24. *Konstantinova G.D., Donskaya E.D., Epshtein S.L.* Khirurgicheskoe lechenie varikoznoi bolezni nizhnikh konechnostei u lits starshe 60 let v stacionare kratkosrochnogo prebyvaniya [Surgical treatment of varicose disease of the lower extremities in persons older than 60 years in the hospital for short stays] // *Novosti khirurgii* [Surgery news.], 2012. T. 16. № 4, pp. 50-58. [in Russian]
25. *Lakhin R. i dr.* Eksperimental'noe issledovanie gidrodinamiki giperbaricheskogo rastvora, vvodimogo

cherez spinal'nye igly razlichnykh tipov i kalibrov [Experimental study of the hydrodynamics of a hyperbaric solution injected through spinal needles of various types and calibers] // Anesteziologicheskaya i reanimatologicheskaya pomoshch' bol'nym. [Anesthetic and resuscitation care for patients] 2013. T. 10. № 2. pp. 3–8. [in Russian]

26. *Lakhin R.E. i dr.* Gidrodinamika giperbaricheskogo rastvora na modeli "Steklyannaya spina", vvodimogo cherez spinal'nye igly razlichnykh tipov i kalibrov [Hydrodynamics of a hyperbaric solution on the "Glass back" model introduced through spinal needles of various types and calibers] // Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Bulletin of anesthesiology and resuscitation.]. 2013. T. 10. № 3. pp. 33–39. [in Russian]

27. *Mamyrov D.U., Zhakupov R.K., Mamyrov E.D.* Sposob monolateral'noi spinal'noi anestezii [The way of monolateral spinal anesthesia]// 2012. T. 9. № 19. pp. 1–6. [in Russian]

28. *Soatov A.R., Semenikhin A.A.* Puti snizheniya operatsionno-anesteziologicheskogo riska pri operatsiyakh

na nizhnikh konechnostyakh u geriatricheskikh bol'nykh s nedostatochnost'yu krovoobrashcheniya [Ways to reduce operative-anesthetic risk in operations on the lower limbs in geriatric patients with circulatory failure] // Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli [Regional anesthesia and acute pain treatment]. 2013. T. 7. № 1, pp. 33–37. [in Russian]

29. *Fisher B.* Kak izbezhat' neurologicheskikh oslozhnenii? Rekomendatsii ESRA dlya nadlezhashchei klinicheskoi praktiki [How to avoid neurological complications? ESRA guidelines for good clinical practice]// Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli [Regional anesthesia and acute pain treatment]. 2010. T. 4. № 2. pp. 54–59. [in Russian].

30. *Shadurskii N.N., Kuz'min V.V., Voshchinin A.V.* Metodika odносторонnei epidural'noi anestezii pri endoprotezirovanii kolennogo sustava [Methods of unilateral epidural anesthesia for knee arthroplasty]// Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroi boli [Regional anesthesia and acute pain treatment]. 2012. T. 6. № 4. pp. 22–28. [in Russian]

Corresponding Author:

Sydykbayev Marat Kelisovich - Head of Department Anesthesiology and Resuscitation Doctor of Medical Sciences, anesthesiologist-resuscitator of highest qualification category, assistant at chair of anesthesiology and resuscitation at State Medical University of Semey city.

Address: 071400, The Republic of Kazakhstan, The East Kazakhstan region, Semey city, Abay Kunanbaev street, 103.

Phone: +7(777)-633-47-57.

e-mail: fortunato74@mail.ru

Получена: 5 ноября 2018 / Принята: 8 января 2019 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 615.212.7.032.23.036:617-089.5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОФЛЮРАНА В ЗАКРЫТОМ КОНТУРЕ

Саят З. Танатаров, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>

Кафедра клинической и радиационной онкологии,
 НАО «Медицинский университет Семей».
 г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Актуальность. Основной проблемой применения ингаляционных анестетиков в закрытом контуре является взаимодействие галогенсодержащих препаратов с поглотителем углекислого газа, в результате которого выделяются летучие токсичные вещества. Имеется несколько вариантов обеспечения безопасности анестезии, одним из которых может быть снижение содержания анестетика в газовой смеси.

Цель исследования – экспериментальная проверка гипотезы о безопасности длительной экспозиции галогенсодержащего анестетика в режиме закрытого контура при его низком содержании в дыхательной смеси.

Материалы и методы. Дизайн: экспериментальное контролируемое проспективное исследование. Экспериментальное исследование проводилось на 40 десятидневных, белых беспородных крысах, самцах, массой от 190 до 220 г (средняя масса 201 ± 7 г). Всего было проведено 3 серии экспериментов с использованием в каждой 10 животных, 10 вошли в контрольную группу. В I серии продолжительность анестезии составила 4 часа, во II серии – 10 часов и в III серии – 16 часов. Проведена ингаляционная анестезия с использованием анестетика изофлюран в закрытом контуре (поглотитель углекислого газа – натронная известь) с концентрацией паров изофлюрана в закрытом контуре 0,3-0,5 об.% и кислорода (50% во вдыхаемой смеси). Морфологическому анализу подвергались ткани печени и почек. Исследования включали определение содержания в крови общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, суточного диуреза, в том числе относительного, суточной экскреции белка и креатинина. Иммунологические исследования включали определение интерлейкинов (ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) и лейкоцитов различных кластеров дифференцировки (общих, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD95+). Использовали параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манна-Уитни или Вилкоксона) методы статистического анализа.

Результаты исследования. Не было существенных и статистически значимых различий по основным биохимическим показателям крови у экспериментальных животных ни в один из сроков обследования, а также изменений показателей абсолютного и относительного суточного диуреза, повышения экскреции белка и изменений экскреции креатинина, что полностью исключает формирование почечной недостаточности в результате длительного воздействия анестетиков в закрытом контуре.

Кроме того, на протяжении всего периода исследования не было выявлено признаков острых воспалительных процессов, снижения иммунологических показателей.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о полной безопасности продолжительного применения ингаляционной анестезии изофлюраном в с включением в контур поглотителя углекислого газа (натронная известь) при использовании минимальных концентраций (0,3-0,5 об%) препарата в смеси.

Ключевые слова: эксперимент; изофлюран; закрытый контур; безопасность.

Summary

EXPERIMENTAL ANALYSIS OF SAFETY OF ISOFLURANE LONG-TERM USE IN A CLOSED LOOP

Sayat Z. Tanatarov, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>

Department of Clinical and Radiation Oncology,
 NAC "Semey Medical University",
 Semey, Republic of Kazakhstan

Relevance. The main problem with the use of inhalation anesthetics in a closed loop is the interaction of halogen-containing preparations with a carbon dioxide absorber, as a result of which volatile toxic substances are released. There are several options to ensure the safety of anesthesia, one of which may be a decrease in the content of anesthetic in the gas mixture.

The purpose of the study is to experimentally test the safety hypothesis of a long-term exposure of a halogen-containing anesthetic in closed-loop mode with its low content in the respiratory mixture.

Materials and methods. Design: An experimental, controlled, prospective study. An experimental study was conducted on 40 weekly, white outbred rats, males, weighing from 190 to 220 g (average weight 201 ± 7 g). A total of 3 series of

experiments were carried out using 10 animals in each, 10 were included in the control group. In Series I, the duration of anesthesia was 4 hours, in Series II, 10 hours and in Series III, 16 hours. Inhalation anesthesia was performed using the anesthetic of isoflurane in a closed loop (carbon dioxide absorber) with an isoflurane vapor concentration in the closed loop of 0.3-0.5 vol.% And oxygen (50% in the inhaled mixture). Liver and kidney tissues were subjected to morphological analysis. The studies included determination of total protein in the blood, albumin, urea, creatinine, daily diuresis, including relative, daily excretion of protein and creatinine. Immunological studies included the determination of interleukins (TNF α , IL-2, IL-6, IL-10) and leukocytes of various differentiation clusters (common, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD95+). Parametric (Student's t-test) and non-parametric (Mann-Whitney or Wilcoxon tests) methods of statistical analysis were used.

Results. There were no significant and statistically significant differences in the main blood biochemical parameters in experimental animals during any of the examination periods, as well as changes in absolute and relative daily diuresis, increased protein excretion and changes in creatinine excretion, which completely eliminates the formation of renal failure as a result of prolonged exposure anesthetics in a closed loop.

In addition, throughout the entire study period, no signs of acute inflammatory processes or a decrease in immunological parameters were found.

Conclusion The results of the study indicate the complete safety of prolonged use of inhalation anesthesia with isoflurane in with the inclusion of carbon dioxide absorber in the circuit with the use of minimal concentrations (0.3-0.5%) of the drug in the mixture.

Keywords: *experiment; isoflurane; closed loop; safety.*

Түйіндеме

ЖАБЫҚ КОНТУРДА ИЗОФЛЮРАНДЫ ҰЗАҚ ҚОЛДАНУДЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІН ЭКСПЕРИМЕНТАЛДЫ ТАЛДАУ

Саят З. Танатаров, <https://orcid.org/0000-0001-8958-8768>

Клиникалық және радиациялық онкология кафедрасы,
«Семей медицина университеті» КеАҚ,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілігі. Көмір қышқыл газдарын жұтумен бірге құрамында галогендер бар препараттардың өзара әрекеттесуі жабық контурда ингаляциялық анестетиктерді қолданудың негізгі мәселелері болып табылады, оның нәтижесінде ұшатын токсикалық заттар шығарады. Анестезияның қауіпсіздігін қамтамасыз етудің бірнеше нұсқалары бар, олардың бірі газдық қоспада анестетиктің құрамын азайту болуы мүмкін.

Зерттеу мақсаты - тыныс алу қоспасындағы оның төмен құрамы кезіндегі жабық контур тәртібіндегі құрамында галогендер бар анестетикті ұзақ экспозициялау қауіпсіздігі туралы гипотезаны эксперименталды тексеру.

Материалдар және әдістер. Дизайн: эксперименталды бақылаушы проспективті зерттеу. Эксперименталды зерттеу 40 анапталық, ақ тұқымсыз, еркек егеуқұйрықтарда өткізілді, салмағы 190-220 гр. (орташа салмағы 201 \pm 7 г). Барлығы 3 серия экспериментер өткізілді әрбіреуінде 10 жануардан, 10 бақылау тобына енді. I сериясында анестезияның ұзақтығы 4 сағатты құрады, II серияда 10 сағат және III серияда -16 сағат. Жабық контурда ингаляциялық анестетикті қолданумен ингаляциялық анестезия өткізілді (көмір қышқыл газдарын жұтушы – натронды известь) 0,3-0,5айн % жабық контурда изофлюран буларының концентрациясымен және қышқылдың (50% жұтатын қоспада). Морфологиялық талдауға бауыр және бүйреу тіндері ұшырады. Зерттеу қан құрамындағы жалпы ақуыздың, альбуминнің, несепнәрдің, креатининнің, тәуліктік диурездің құрамын, соның ішінде ауыздың және креатининнің салыстырмалы, тәуліктік экскрециясын анықтаудан тұрады.

Иммунологиялық зерттеулер интерлейкиндерді (ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) және лейкоциттерді различных кластеров дифференцировканың әртүрлі кластерлерін (жалпы, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD95) анықтаудан тұрады. Параметриялық (Стьюдент t-критерилерін) және параметриялық емес (Манна-Уитни немесе Вилкоксон критерилерін) статистикалық талдау әдістері пайдаланылды.

Зерттеу нәтижелері. Бірде бір зерттеудің мерзімдерінде сарапталған жануарлардағы қанның негізгі биохимиялық көрсеткіштері бойынша барынша және маңызды статистикалық өзгерістері, сол сияқты абсолютті және салыстырмалы тәуліктік диурез көрсеткіштерінің өзгерістері, ақуыз экскрецияның артуы және креатинин экскрециясының өзгерістері болған жоқ, ол жабық контурда анестетиктердің ұзақ әсері нәтижесінде бүйрек жетіспеушілігін қалыптастыруды толық болдырмайды.

Содан басқа, зерттеудің барлық мерзімі бойы жіті қабынуы, иммунологиялық көрсеткіштердің төмендеуі белгілері анықталмады.

Қорытынды. Зерттеу нәтижелері қоспадағы препараттың (0,3-0,5 об %) аз мөлшерде концентрацияларды пайдалану кезінде көмір қышқыл газын (натронды известь) жұтқышты контурға енгізумен изофлюранмен ингаляциялық анестезияны ұзақ қолданудың толық қауіпсіздігі туралы куәлендіреді.

Негізгі сөздер: *эксперимент; изофлюран; жабық контур; қауіпсіздік.*

Библиографическая ссылка:

Танатаров С.З. Экспериментальный анализ безопасности длительного применения изофлюрана в закрытом контуре // Наука и Здоровоохранение. 2019. 2 (Т.21).С. 76-82.

Tanatarov S.Z. Experimental analysis of safety of isoflurane long-term use in a closed loop // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 76-82.

Танатаров С.З. Жабық контурда изофлюранды ұзақ қолданудың қауіпсіздігін эксперименталды талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 76-82.

Актуальность

Дозировка ингаляционных анестетиков в ходе осуществления операции зависит от ряда факторов, в том числе от возможности сохранения концентрации введенного анестетика в дыхательном контуре. Поскольку препараты данной категории практически не подвергаются биотрансформации, единственным направлением потери их при анестезии может быть выход дыхательной смеси из контура [26].

Потенциальным подходом для устранения этих потерь является использование закрытого контура [17].

Основной известной проблемой оказывается взаимодействие галогенсодержащих ингаляционных анестетиков с поглотителем углекислого газа, в результате которого выделяются летучие токсичные вещества [4]. В организме они могут вызывать поражения тканей почек и, с меньшей вероятностью, печени [2].

Как и во всех случаях воздействия токсинов на организм, риск поражения тканей является дозозависимым [5]. С другой стороны, образование токсических веществ в результате контакта анестетика с поглотителем углекислого газа также зависит от содержания первого в дыхательной смеси. Гипотезой исследования является то, что за счет снижения концентрации анестетика можно обеспечить безопасность осуществления длительной анестезии в закрытом контуре. Содержание токсических веществ в организме при этом оказывается низким за счет выведения и разрушения детоксикационными системами печени.

Цель исследования – экспериментальная проверка гипотезы о безопасности длительной экспозиции галогенсодержащего анестетика в режиме закрытого контура при его низком содержании в дыхательной смеси.

Материалы и методы

Дизайн: экспериментальное контролируемое проспективное исследование.

Экспериментальное исследование проводилось на 40 десятидневных, белых беспородных крысах, самцах, массой от 190 до 220 г (средняя масса 201±7 г).

Эксперимент был рассмотрен и утверждён Этическим комитетом Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан (Протокол №3 от 11.03.2011 г.), в соответствии с Директивой Европарламента по защите животных [6], используемых для научных целей. Проведение экспериментов на животных и выведение животных из эксперимента проводились в соответствии с «Правилами проведения доклинических, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан»

Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 25 июля 2007 года №442 [1].

Животных содержали в виварии объединенной научно-исследовательской лаборатории Государственного медицинского университета города Семей, которая являлась экспериментальной базой исследования, со свободным доступом к основной диете и водопроводной воде. Животных кормили сбалансированным кормом, специально предназначенным для лабораторных животных.

Всего было проведено 3 серии экспериментов с использованием в каждой 10 животных, 10 вошли в контрольную группу. В I серии продолжительность анестезии составила 4 часа, во II серии – 10 часов и в III серии – 16 часов.

В группе эксперимента была проведена ингаляционная анестезия с использованием анестетика изофлюран в закрытом контуре (поглотитель углекислого газа – натронная известь). Дозировка анестетика осуществлялась в соответствии с принятой в клинической практике концентрацией паров изофлюрана (десфлюран) в закрытом контуре 0,3-0,5об. % и кислорода (50% во вдыхаемой смеси).

Для осуществления анестезии использовали специально изготовленное устройство, представляющее собой герметичный прозрачный контейнер 25*15*20 см с наличием двух разъемов, соответствующих входу и выходу стандартного наркозного аппарата.

При проведении эксперимента животное помещали в контейнер, предварительно продутый кислородом, далее осуществляли быстрое введение смеси для замещения на рабочую концентрацию газов и далее – ее постоянную подачу в заданной концентрации на весь период эксперимента.

Обследование осуществляли через 10 суток после проведения ингаляционного воздействия.

У экспериментальных животных морфологическому анализу подвергались ткани печени и почек.

Для проведения окраски фрагменты исследуемых органов фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 часов при комнатной температуре и после соответствующей проводки заливали в парафин, на микротоме изготавливали поперечные серийные срезы толщиной 5-6 мкм и окрашивали гематоксилином (по Майеру) и эозином (H&E), заключая в полистирол под покровное стекло. Часть фрагментов замораживали с формированием блоков, таким образом, чтобы при изготовлении криостатных срезов на одном предметном стекле был контрольный и экспериментальный материал. Окрашенные препараты для изучения микроструктуры почек исследовали с помощью

микроскопа Leica DM 1000 (Германия) при общем увеличении $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

Морфологическое (гистологическое и гистохимическое) исследование осуществляли в лабораториях Онкологического диспансера города Семей в соответствии с требованиями к клинико-морфологическим исследованиям.

Клинико-биохимические исследования включали определение содержания в крови общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, суточного диуреза, в том числе относительного, суточной экскреции белка и креатинина, осуществлялись стандартными методами в биохимической лаборатории Онкологического диспансера г.Семей.

Иммунологические исследования включали определения интерлейкинов (ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) и лейкоцитов различных кластеров дифференцировки (общих, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD95+), а также ИТМЛ.

Статистическое сравнение количественных признаков проводилось с помощью t-критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента. При отсутствии соответствия числовых рядов граничным критериям применимости критерия Стьюдента (отсутствие нормального распределения значений или равенства дисперсий по

критерию Колмогорова-Смирнова) использовали непараметрический метод (Манна-Уитни в независимых группах или Вилкоксона для динамики показателей в одной группе) [11]. В качестве граничного показателя статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

Данные, характеризующие выживаемость экспериментальных животных по стадиям исследования, представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Выживаемость животных в эксперименте.

Группа	Число выживших животных, n=30	%
I (4 часа)	30	100
II (4+6 часов)	30	100
III (4+6+6 часов)	29	96,7

На первых двух стадиях наблюдалась 100% выживаемость экспериментальных животных. На III стадии имела место гибель 1 животного от случайной тяжелой травмы до срока забоя.

В таблице 2 представлены данные, характеризующие исследованные биохимические показатели крови у животных в динамике в процессе эксперимента.

Таблица 2.

Биохимические показатели крови у экспериментальных животных.

Показатель	Контроль, n=10	Изофлюран, 4 часа, n=10	Изофлюран, 10 часов, n=10	Изофлюран, 16 часов, n=9
Общий белок, г/л	74,7 \pm 3,5	73,9 \pm 4,1	74,2 \pm 3,7	72,6 \pm 3,5
Альбумины, г/л	43,5 \pm 2,8	41,9 \pm 2,7	42,2 \pm 3,1	41,3 \pm 2,9
Мочевина, мМ/л	4,26 \pm 0,24	4,41 \pm 0,31	4,38 \pm 0,26	4,25 \pm 0,28
Креатинин, мкМ/л	66,7 \pm 4,0	67,2 \pm 4,5	68,0 \pm 4,2	67,9 \pm 3,9

Как видно из данных, представленных в таблице 2, не было существенных и статистически значимых различий по основным биохимическим показателям крови у экспериментальных животных ни в один из сроков обследования. Отмечалось лишь кратковременное и незначительное снижение содержания белка в крови за счет альбуминовой фракции с одновременным, но столь же

незначительным повышением концентрации мочевины и креатинина. К 10 суткам исследования все вышеуказанные изменения полностью нивелировались, что позволяет отвергнуть гипотезу об их связи с повреждением почек, по крайней мере, необратимым.

В таблице 3 показаны результаты исследований функции почек экспериментальных животных.

Таблица 3.

Функциональные показатели состояния почек у экспериментальных животных.

Показатель	Контроль, n=10	Изофлюран, 4 часа, n=10	Изофлюран, 10 часов, n=10	Изофлюран, 16 часов, n=9
Суточный диурез, мл/100 г	1,9 \pm 0,2	2,2 \pm 0,2	2,1 \pm 0,2	1,8 \pm 0,1
Относительный диурез, %	15,8 \pm 1,1	17,7 \pm 1,3	17,5 \pm 1,4	15,1 \pm 1,3
Экскреция белка, мг/100 г за сутки	0,15 \pm 0,1	0,16 \pm 0,2	0,16 \pm 0,1	0,14 \pm 0,1
Экскреция креатинина, мкМ/100 г за сутки	10,8 \pm 0,7	10,3 \pm 0,7	11,6 \pm 0,9	11,0 \pm 0,6

Не было зарегистрировано существенных изменений показателей абсолютного и относительного суточного диуреза, повышения экскреции белка и изменений экскреции креатинина, что полностью исключает формирование почечной недостаточности в

результате длительного воздействия анестетиков в закрытом контуре.

Кроме того, на протяжении всего периода исследования не было выявлено признаков острых воспалительных процессов, снижения иммунологических показателей (таблица 4).

Таблица 4.

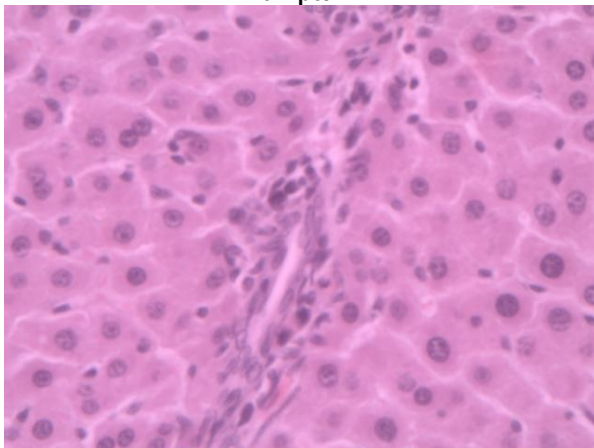
Значения некоторых иммунологических показателей у экспериментальных животных.

Показатель	Контроль, n=10	Изофлюран, 4 часа, n=10	Изофлюран, 10 часов, n=10	Изофлюран, 16 часов, n=9
ФНО α , пг/мл	33,2 \pm 3,2	37,5 \pm 3,8	40,4 \pm 3,9	35,1 \pm 2,3
ИЛ-2, пг/мл	10,5 \pm 0,7	9,5 \pm 0,8	10,3 \pm 0,6	10,8 \pm 1,0
ИЛ-6, пг/мл	7,7 \pm 0,7	6,9 \pm 0,7	7,1 \pm 0,7	7,4 \pm 0,6
ИЛ-10, пг/мл	4,9 \pm 0,5	5,1 \pm 0,5	5,4 \pm 0,5	5,2 \pm 0,4
Лимф. общ., *10 ⁹ /л	2,77 \pm 0,13	2,86 \pm 0,15	2,81 \pm 0,13	2,83 \pm 0,12
CD3+, *10 ⁹ /л	1,96 \pm 0,09	1,89 \pm 0,10	1,93 \pm 0,09	1,95 \pm 0,08
CD3+, %	70,8 \pm 3,4	66,1 \pm 3,4	68,7 \pm 3,3	68,9 \pm 2,9
CD4+, *10 ⁹ /л	1,15 \pm 0,05	1,10 \pm 0,06	1,12 \pm 0,05	1,13 \pm 0,05
CD4+, %	41,5 \pm 2,0	38,5 \pm 2,0	39,9 \pm 1,7	39,9 \pm 1,4
CD8+, *10 ⁹ /л	0,52 \pm 0,02	0,49 \pm 0,03	0,51 \pm 0,02	0,47 \pm 0,02
CD8+, %	18,8 \pm 0,9	17,1 \pm 0,8	18,1 \pm 0,9	16,6 \pm 0,6
CD19+, *10 ⁹ /л	0,33 \pm 0,02	0,35 \pm 0,02	0,36 \pm 0,01	0,37 \pm 0,01
CD19+, %	11,9 \pm 0,6	12,2 \pm 0,6	12,8 \pm 0,6	13,1 \pm 0,4
CD95+, *10 ⁹ /л	0,14 \pm 0,01	0,15 \pm 0,01	0,14 \pm 0,01	0,14 \pm 0,01
CD95+, %	5,1 \pm 0,2	5,2 \pm 0,3	5,0 \pm 0,3	4,9 \pm 0,2
ИТМЛ, %	21,8 \pm 1,1	23,2 \pm 1,1	24,9 \pm 1,2	22,6 \pm 0,9

Так, наблюдалась только тенденция к росту содержания двух из четырех исследованных цитокинов (ФНО α и ИЛ-10), наиболее выраженная при проведении ингаляционной анестезии в течение 10 часов. Не имело различий с контролем общее содержание лимфоцитов

исследованных кластеров дифференцировки. Была выявлена лишь тенденция к снижению абсолютного и относительного числа CD8+ клеток и рост CD19+. Также не отмечалось значимой динамики величины ИТМЛ, отражающей одно из функциональных качеств лимфоцитов.

Контроль



Экспозиция (10 часов)

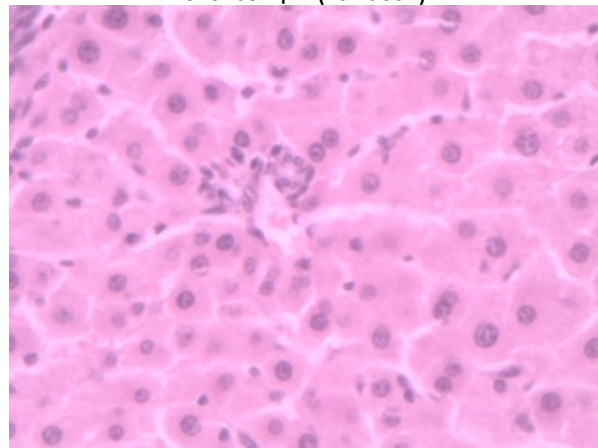
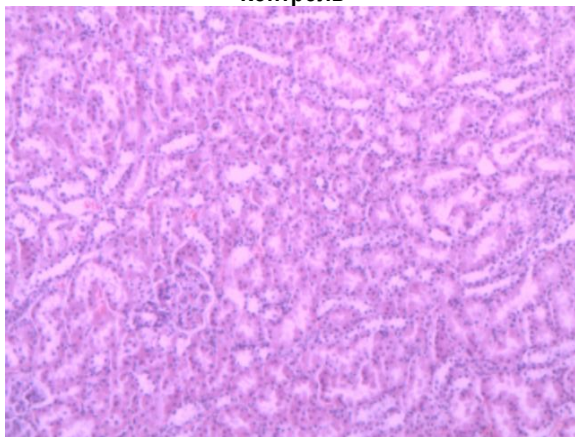


Рисунок 1 – Морфологическая картина паренхимы печени у животных контрольной группы и подвергнутых воздействию изофлюрана в закрытом контуре (6 часов) (гематоксилин-эозин, *100)

Контроль



Экспозиция (16 часов)

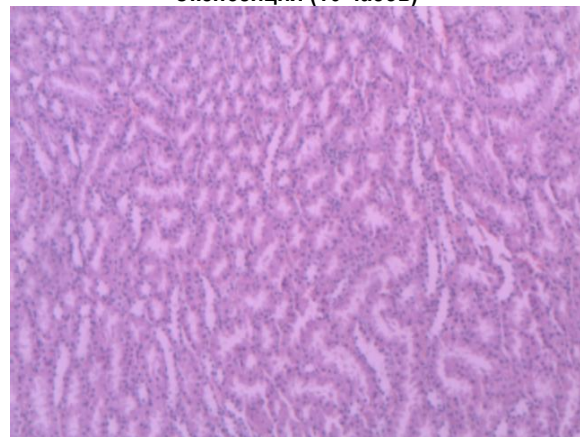


Рисунок 2 – Морфологическая картина паренхимы почек у животных контрольной группы и подвергнутых воздействию изофлюрана в закрытом контуре (12 часов) (гематоксилин-эозин, *100)

После декапитации проведено морфологическое исследование внутренних органов (почки, печень) экспериментальных животных в сравнении с контролем (10 особей), не выявившее никаких признаков повреждения паренхимы и других структур (рисунки 1 и 2)

При морфометрическом анализе не было выявлено никаких различий показателей состояния почек: площади клубочков (5506 ± 689 мкм² у интактных, 5722 ± 640 мкм² при экспозиции 10 ч и 5529 ± 701 мкм² при экспозиции 16 ч); площади капиллярных петель (3190 ± 438 мкм², 3208 ± 391 мкм² и 3146 ± 375 мкм² соответственно); площади просвета проксимальных извитых канальцев (227 ± 30 мкм², 214 ± 25 мкм² и 230 ± 26 мкм²); площади просвета дистальных извитых канальцев (356 ± 47 мкм², 360 ± 41 мкм² и 344 ± 39 мкм²); площади просвета собирательных трубочек (618 ± 85 мкм², 622 ± 79 мкм² и 609 ± 81 мкм² соответственно).

Обсуждение

Имеется широкий спектр воздействий анестезиологического пособия на состояние организма. В случае операционной травмы или другого варианта повреждения, сопровождающегося болевым синдромом, это влияние является максимально позитивным, предотвращая эффекты повреждения активации липопироксидации [23], негативные гемодинамические реакции, обуславливающие тканевую ишемию [22]. Минорным в отношении общего эффекта, но способным играть существенную негативную роль влиянием является подавление ряда естественных регуляторных механизмов в результате действия анестезии и ее токсическое воздействие на органы и ткани [7, 18].

В нашем исследовании не было проведено оценки позитивных эффектов анестезии, поскольку оно проводилось на интактных животных. Определялись лишь потенциальные влияния негативных, токсических действий на две основные мишени: почки и клеточное звено иммунной системы [9, 10, 25].

Особенностью работы является длительное применение фторсодержащего ингаляционного анестетика (изофлюран), взаимодействующего с натронной известью [13].

Эффективность ферментативных систем, осуществляющих защиту от токсического действия, является дозозависимой [16, 20]. Длительное воздействие малых доз/интенсивностей негативного фактора приводит к стимуляции защитных систем и с большой вероятностью не вызывает их быстрого подавления. Поэтому длительная экспозиция повреждающего фактора предпочтительнее воздействующей на протяжении короткого времени в аналогичной общей дозе [14, 24]. Мы полагаем, что это относится к ингаляционным анестетикам в режиме закрытого контура, а точнее к действию токсичного вещества А, образующегося при взаимодействии анестетиков с поглотителем СО₂.

С другой стороны, ультраминимальные дозы ингаляционного анестетика при его изолированном применении не могут обеспечить достаточного эффекта [3, 27]. Эффективность и безопасность в данном случае входят в противоречие. В большинстве случаев решение заключается в применении анестетика в

полузакрытом контуре без поглотителя углекислого газа [21]. Его расход при этом оказывается достаточно высоким, и наблюдается выброс действующего вещества в атмосферу [19].

Альтернативным решением может быть использование ультраминимальных доз, закрытого контура, стандартных поглотителей в комбинации с другими препаратами для анестезии [8]. Именно этот вариант имелся в виду при проведении нашего экспериментального исследования.

Следует отметить, что литературные источники свидетельствуют о наличии существенных различий ферментативных систем экспериментальных животных и человека, обуславливающих значительно большее повреждение почек у первых при воздействии токсических продуктов [12, 15].

Поэтому доказанная безопасность применения фторсодержащих ингаляционных анестетиков в сниженных концентрациях в условиях закрытого контура у животных (крыс) определяет нашу уверенность в отсутствии негативных эффектов у пациентов. Это обстоятельство свидетельствует в пользу целесообразности использования низкочастотной анестезии изофлюраном, как компонента анестезиологического обеспечения операций в онкологической практике.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о полной безопасности продолжительного применения ингаляционной анестезии изофлюраном в сочетании с включением в контур поглотителя углекислого газа (натронная известь) при использовании минимальных концентраций (0,3-0,5 об%) препарата в смеси.

Данное исследование не имело внешнего финансирования.

Ни один из блоков данной статьи не публиковался ранее и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау Министрлігінің 2007 жылдың 25 шілдедегі №442 «Қазақстан Республикасындағы клиникаға дейінгі, медициналық - биологиялық эксперименттерді және клиникалық сынақтарды жүргізу туралы Ережесіне». – Астана, 2007 (Rules for conducting preclinical, biomedical experiments and clinical trials in the Republic of Kazakhstan of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. - July 25, 2007 No. 442).
2. Baum J., Stanke H.G. Low-flow and minimal-flow anesthesia with sevoflurane. *Anaesthesist*. 1998 Nov;47 Suppl 1:S70-76.
3. Brattwall M, Warrén-Stomberg M, Hesselvik F, Jakobsson J. Brief review: theory and practice of minimal fresh gas flow anesthesia. *Can J Anaesth*. 2012 Aug;59(8):785-797.
4. Chelazzi C. Sevoflurane: going beyond anesthesia, cardiac conditioning and organ toxicity. *Minerva Anesthesiol*. 2014 Jun; 80(6):629-631.
5. Costa R., Costa R.B., Talamantes S.M., et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors: Palbociclib and ribociclib. *Breast*. 2017 Oct;35:1-7.

6. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of the Office on the protection of animals used for scientific purposes of 22 September 2010 // Official Journal of the European Union. 2010. L. 276. P. 33-79.
7. Doyle D.J. Airway anesthesia: theory and practice. *Anesthesiol Clin*. 2015 Jun;33(2):291-304.
8. Feldman J.M., Lo C., Hendrickx J. Estimating the Impact of Carbon Dioxide Absorbent Performance Differences on Absorbent Cost During Low-Flow Anesthesia. *Anesth Analg*. 2019 Mar 27. 257-165
9. Forget P., Collet V., Lavand'homme P., De Kock M. Does analgesia and condition influence immunity after surgery? Effects of fentanyl, ketamine and clonidine on natural killer activity at different ages. *Eur J Anaesthesiol*. 2010 Mar;27(3):233-240.
10. Gallego L., Soro M., Alvaríño A., Noguera I., Belda F.J. Renal and hepatic integrity in long-term sevoflurane sedation using the anesthetic conserving device: a comparison with intravenous propofol sedation in an animal model. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2015 Apr;62(4):191-203.
11. Glantz S.A. *Primer of Biostatistics*. McGRAW-HILL. Health Professions Division. 1999. – 488 p.
12. Gonsowski C., Laster M., Eger E. et al. Toxicity of Compound A in Rats. *Anesthesiology*. 1994;80(3):556-565.
13. Grigolia G.N., Makhatadze T.A., Sulakvelidze K.R., Tutberidze K.N., Gvelesiani L.G. Theory and practice of low-flow anaesthesia. *Georgian Med News*. 2007 Apr;(145):7-12.
14. Hayes A.W., Dixon D. Cornerstones of Toxicology. *Toxicol Pathol*. 2017 Jan;45(1):57-63.
15. Iyer R., Anders M. Cysteine Conjugate.-Lyase-Dependent Biotransformation of the Cysteine SConjugates of the Sevoflurane Degradation Product Compound A in Human, Non-Human Primate, and Rat Kidney Cytosol and Mitochondria. *Anesthesiology*. 1996;85(6):1454-1461.
16. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Br Med Bull* 2003. 68:167–182.
17. Le Guen M., Liu N., Chazot T., Fischler M. Closed-loop anesthesia. *Minerva Anesthesiol*. 2016 May;82(5):573-581.
18. McCann M.E., de Graaff J. Current thinking regarding potential neurotoxicity of general anesthesia in infants. *Curr Opin Urol*. 2017 Jan;27(1):27-33.
19. Moran P., Barr D., Holmes C. Saving sevoflurane: Automated gas control can reduce consumption of anesthetic vapor by one-third in pediatric anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2019 Apr;29(4):310-314.
20. Nebert D.W., Shi Z., Gálvez-Peralta M., Uno S., Dragin N. Oral benzo[a]pyrene: understanding pharmacokinetics, detoxication, and consequences – Cyp1 knockout mouse lines as a paradigm. *Mol Pharmacol*. 2013 Sep;84(3):304-313.
21. Odin I., Feiss P. Low flow and economics of inhalational anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005 Sep;19(3):399-413.
22. Petersen C., Wetterslev J., Meyhoff C.S. Perioperative hyperoxia and post-operative cardiac complications in adults undergoing non-cardiac surgery: Systematic review protocol. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018 Aug;62(7):1014-1019.
23. Sarikus Z., Bedirli N., Yilmaz G., Bagriacik U., Bozkirli F. The effects of epidural bupivacaine on ischemia/reperfusion-induced liver injury. *Bratisl Lek Listy*. 2016;117(1):41-46.
24. Stephens M.L., Betts K., Beck N.B. et al. The Emergence of Systematic Review in Toxicology. *Toxicol Sci*. 2016 Jul;152(1):10-16.
25. Stollings L.M., Jia L.J., Tang P., Dou H., Lu B., Xu Y. Immune Modulation by Volatile Anesthetics. *Anesthesiology*. 2016 Aug;125(2):399-411.
26. Upadya M, Saneesh PJ. Low-flow anaesthesia - underused mode towards "sustainable anaesthesia". *Indian J Anaesth*. 2018 Mar;62(3):166-172.
27. Wetz A.J., Mueller M.M., Walliser K. et al. End-tidal control vs. manually controlled minimal-flow anesthesia: a prospective comparative trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017 Nov; 61(10):1262-1269.

Контактная информация:

Танатаров Саят Замамбекович – кандидат медицинских наук, директор КГП на ПХВ «Государственный высший медицинский колледж имени Д.Калматаева города Семей», г.Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 007140, г.Семей, ул. К.Мухаметжанова, 38, КГП на ПХВ «Государственный высший медицинский колледж имени Д.Калматаева города Семей».

E-mail: sayat68@mail.ru

Тел.: +7(700)7517959

Получена: 11 декабря 2018 / Принята: 28 января 2019 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 616-036.22-616-006-611.329

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПИЩЕВОДА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН В 2008-2017 ГОДАХ

Адильбек Н. Баймусанов ¹,
Адылжан С. Масадыков ²,
Зухра С. Сиязбекова ¹,
Гульнар М. Шалгумбаева ³, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

¹ Кафедра общественного здравоохранения, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² «Национальный центр независимой экзаменации» по Восточно-Казахстанской области, г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан;

³ Кафедра персонизированной медицины, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Рак пищевода (РП), по данным Global Cancer Statistics, в 2018 году общее количество больных с впервые в жизни установленным диагнозом составило 3,2% в общей структуре онкологических заболеваний. Смертность от РП составило 5,3% в общей структуре смертности от данного заболевания.

Цель исследования провести анализ заболеваемости раком пищевода, смертности от данного заболевания, а также показателей заболеваемости среди мужского и женского населения в Республике Казахстан (РК) за период 2008–2017 годов.

Материалы и методы. Формы № 35 Годовая, «Отчет о больных злокачественными новообразованиями». Рассчитывались инцидентность, смертность, среднемноголетние эпидемиологические показатели за период 2008–2017. Оценка динамики изучаемых показателей за период 2008–2017 годов проводилась путем определения трендов - восходящего или нисходящего. Для оценки статистической значимости полученных трендов использовался метод однофакторной линейной регрессии.

Результаты. Выявлен статистически значимый тренд снижения заболеваемости (с 8,2 до 6,8 на 100 000 населения) и смертности от рака пищевода (с 6,9 до 4,3 на 100 000 населения). Среди мужского населения по РК за изучаемый период наблюдалось снижение показателей заболеваемости (с 9,4 до 8,0 на 100 000 населения). Для женского населения показатели заболеваемости также имели тенденцию к снижению (с 7,6 до 5,6 на 100 000 населения).

Выводы. За изучаемый период годов эпидемиологическая ситуация с РП в РК имеет устойчивую тенденцию к улучшению, но при этом регионы страны существенно различаются как по исходным значениям эпидемиологических показателей, так и по наблюдаемым тенденциям их изменения.

Ключевые слова: рак пищевода, заболеваемость, инцидентность, смертность, Казахстан.

Summary

EPIDEMIOLOGY OF EDUCATION CANCER IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN IN 2008-2017

Adilbek N. Baimussanov ¹,
Adylzhan S. Massadykov ²,
Zukhra S. Siyazbekova ¹,
Gulnar M. Shalgumbayeva ³, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

¹ Department of Public Health, «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;

² "National Center for Independent Examination" in the East Kazakhstan region, Ust-Kamenogorsk, Republic of Kazakhstan;

³ Department of personalized medicine, Semey medical university, Semey, Republic of Kazakhstan.

Relevance. Esophageal cancer (RP), according to Global Cancer Statistics, in 2018, the total number of patients with the first-ever diagnosis was 3.2% in the overall structure of oncological diseases. Mortality from RP amounted to 5.3% in the overall structure of mortality from this disease.

The aim of the study is to analyze the incidence of esophageal cancer, mortality from this disease, as well as morbidity rates among the male and female population in the Republic of Kazakhstan (RK) for the period 2008–2017.

Materials and methods. Forms number 35 Annual, "Report on patients with malignant neoplasms." The incidence, mortality, and average long-term epidemiological indicators for the period 2008-2017 were calculated. The assessment of the dynamics of the studied indicators for the period 2008–2017 was carried out by determining trends - upward or downward. To assess the statistical significance of the obtained trends, the method of univariate linear regression was used.

Results. A statistically significant trend of decreasing the incidence (from 8.2 to 6.8 per 100,000 population) and mortality from esophageal cancer (from 6.9 to 4.3 per 100,000 population) was revealed. During the study period, there was a decrease in incidence rates among the male population in the Republic of Kazakhstan (from 9.4 to 8.0 per 100,000 population). For the female population, the incidence rates also tended to decrease (from 7.6 to 5.6 per 100,000 population).

Findings. During the study period of the years, the epidemiological situation with the RP in the Republic of Kazakhstan has a steady tendency to improvement, but at the same time, the regions of the country differ significantly in both the initial values of the epidemiological indicators and the observed trends in their changes.

Keywords: *esophageal cancer, incidence, incidence, mortality, Kazakhstan.*

Түйіндеме

2008-2017 жж. ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ӨНЕШ ОНЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ

Адилбек Н. Баймусанов ¹,

Адылжан С. Масадыков ²,

Зухра С. Сиязбекова ¹,

Гульнар М. Шалгумбаева ³, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

¹ Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы, КЕАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Шығыс Қазақстан облысы бойынша «Тәуелсіз сараптама ұлттық орталығы»

Өскемен қ., Қазақстан Республикасы;

³ Дербестелген медицина кафедрасы, КЕАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Маңыздылығы. Жаһандық қатерлі ісік статистикасының мәліметтері бойынша, өңеш обыры (ӨО) 2018 жылы алғашқы диагнозы бар науқастардың жалпы саны онкологиялық аурулардың жалпы құрылымында 3,2% құрады. Аурудан өлімнің жалпы құрылымында өңеш обырынан өлім 5,3% -ды құрады.

Зерттеудің мақсаты 2008-2017 жж. Кезеңінде Қазақстан Республикасында (ҚР) ерлер мен әйелдердің қатерлі ісік ауруларының, осы ауруға шалдығудың өлім-жітімін, сондай-ақ сырқаттанушылық деңгейін талдау болып табылады.

Материалдар мен әдістер. № 35 нысандар Жыл сайынғы, «Қатерлі ісік аурулары бар науқастар туралы есеп». 2008-2017 жылдар аралығындағы кезеңде ауру, өлім және орташа ұзақ мерзімді эпидемиологиялық көрсеткіштер есептелген. 2008-2017 жж. Арналған зерттелген көрсеткіштердің динамикасын бағалау тенденцияларды анықтау - жоғары немесе төмен. Алынған трендтердің статистикалық маңыздылығын бағалау үшін бірегей емес сызықтық регрессия әдісі пайдаланылды.

Нәтижелері. 100 мың адамға шаққандағы 8,2-ден 6,8-ге дейін және асқазан рагының өлім-жітімі (100 мың адамға шаққанда 6,9-дан 4,3-ге дейін) статистикалық тұрғыдан елеулі үрдісі анықталды. Зерттеу кезеңінде Қазақстан Республикасындағы еркектер арасында науқастанушылықтың төмендеуі байқалды (100 мың тұрғынға 9,4-ден 8,0-ге дейін). Әйелдер санының төмендеуі үрдісі байқалды (100 мың адамға шаққанда 7,6-дан 5,6-ға дейін).

Қорытындылар. Жылдардың зерттеу кезеңінде Қазақстан Республикасындағы КП-мен эпидемиологиялық жағдайды жақсарту үрдісі тұрақты, бірақ сол уақытта еліміздің өңірлерінде эпидемиологиялық көрсеткіштердің бастапқы мәндерінде де, олардың өзгерістеріндегі байқалатын үрдістерде айтарлықтай ерекшеленеді.

Түйінді сөздер: *өңештің қатерлі ісігі, ауру, өлім, өлім, Қазақстан.*

Библиографическая ссылка:

Баймусанов А.Н., Масадыков А.С., Сиязбекова З.С., Шалгумбаева Г.М. Эпидемиология рака пищевода в Республике Казахстан в 2008-2017 годах // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 83-90.

Baimussanov A.N., Massadykov A.S., Siyazbekova Z.S., Shalgumbayeva G.M. Epidemiology of esophageal cancer in the Republic of Kazakhstan in 2008-2017 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 83-90.

Баймусанов А.Н., Масадыков А.С., Сиязбекова З.С., Шалгумбаева Г.М. 2008-2017 жж. Қазақстан Республикасында өңеш обырының эпидемиологиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 83-90.

Актуальность

Согласно данным Global Cancer Statistics, Международного агентства по изучению рака (IARC) в 2018 году в мире зарегистрировано 18,1 миллиона новых случаев онкологических заболеваний и 9,6 миллиона случаев смерти от данной патологии. Что касается рака пищевода (РП), по данным Global Cancer Statistics, в 2018 году общее количество больных с впервые в жизни установленным диагнозом составило 572,034 на 100 000 населения, что составило 3,2% в общей структуре онкологических заболеваний. Смертность от РП составила 508,585 на 100 000 населения, что составило 5,3% в общей структуре смертности от данного заболевания [10]. Это заболевание занимает седьмое место по заболеваемости и шестое по смертности, последнее указывает на то, что РП ответственен за приблизительно 1 из каждых 20 смертей от рака в 2018 году.

Приблизительно в 70% случаев РП приходится на мужчин, и существует различие в показателях заболеваемости и смертности в 2–3 раза между полами во всем мире, а также между регионами. Среди мужчин показатель заболеваемости выше в странах с высоким индексом человеческого развития (ИЧР), при этом показатель смертности в этих странах занимает пятое место. РП распространен в нескольких странах Восточной и Южной Африки, это основная причина смертности от рака у кенийских мужчин, при этом в Малави самые высокие показатели заболеваемости в мире, как у мужчин, так и у женщин. Показатели заболеваемости в Восточной Африке среди мужчин занимают третье место, при этом самые высокие показатели отмечаются в Восточной Азии, где показатели заболеваемости входят в пятерку самых высоких в мире. [10].

Алкоголь и курение и их синергетический эффект являются основными факторами риска для плоскоклеточного рака в развитых странах. Одним из факторов риска развития плоскоклеточного РП в некоторых странах Индийского субконтинента является жевание бетеля, а в странах Южной Америки питье очень горячего чая [7]. Также одним из этиологических факторов развития РП в странах с высокими показателями заболеваемости, Восточной и Южной Африки является дефицит питательных веществ или присутствие нитратов [11]. Аденокарцинома пищевода характерна для стран с высоким уровнем дохода, ключевым фактором риска для развития данного вида РП в этих странах является избыточная масса тела и ГЭРБ. [2]. В развитых странах показатели заболеваемости аденокарциномой пищевода быстро растут отчасти за счет увеличения показателей ожирения и ГЭРБ. [6]

В России в среднем регистрируется 6,8 случаев заболевания РП на 100 тысяч населения в год, при этом максимальная заболеваемость наблюдается в Якутии, Туве (до 10 на 100 тысяч в год), а наиболее низкие - на Северном Кавказе (4 на 100 тысяч в год). Остальные регионы России имеют показатель около 6-8 на 100 тысяч населения в год. [2]

Целью настоящего исследования являлась эпидемиологическая оценка показателей заболеваемости (инцидентности), смертности при РП в Республике Казахстан за период 2008–2017 годов, а также показателей заболеваемости среди мужского и женского населения за этот же период.

Материалы и методы.

Одномоментное поперечное исследование. Исследование эпидемиологических показателей РП проводилось в целом по Республике Казахстан и по всем 16 регионам страны по отдельности. Данные для анализа были извлечены из официальных статистических источников: Формы №35 Годовая «Отчет о больных злокачественными новообразованиями» и статистических материалов «Показатели онкологической службы Республики Казахстан» за период 2008–2017 годов. [<http://dsm.gov.kz/ru/kategorii/statistika-0>]

В процессе выполнения исследования оценивались следующие показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию в отношении РП: заболеваемость (инцидентность), смертность от данного заболевания. В исследование вошли все зарегистрированные случаи заболеваемости и смертности за указанный период. Интенсивные эпидемиологические показатели рассчитывались на 100 000 населения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 для Windows (ГМУ г. Семей). В процессе анализа рассчитывались среднееголетние эпидемиологические показатели за указанный период для ранжирования регионов страны от минимальных до максимальных показателей. Оценка динамики изучаемых показателей за период 2008–2017 годов проводилась путем определения трендов - восходящего (рост значений изучаемых эпидемиологических показателей) или нисходящего (снижение значений) [3], [4]. Для количественного анализа и оценки статистической значимости полученных трендов использовался метод однофакторной линейной регрессии [1]. Результаты анализа представляли в виде средних арифметических для средних уровней заболеваемости за изучаемый период, нестандартизованных коэффициентов линейной

регрессии (В) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для каждого регрессионного коэффициента фиксировались значения достигнутого уровня статистической значимости. Одобрена Этическим комитетом ГМУ г.Семей (Протокол №5 от 25.01.2019).

Результаты:

За период с 2008 по 2017 год в целом по РК отмечено снижение как заболеваемости РП (с 8,2 до 6,8 на 100 000 населения), так и смертности от данного заболевания (с 6,9 до 4,3 на 100 000 населения) (рис. 1).

Анализ тенденций показал наличие статистически значимых нисходящих трендов как для заболеваемости РП (В=-5,41 (95%ДИ: -7,66; -3,16), р=0,001), так и для смертности от данного заболевания (В=-3,27 (95 % ДИ: -3,91; -2,64), р=0,000), причем в отношении заболеваемости тренд был более выраженным.

Так как административно-территориальные единицы Казахстана существенно различаются по уровню жизни населения, обеспеченности населения медицинской помощью, значительный интерес представляет изучение заболеваемости и смертности от РП в разрезе региональной структуры страны.

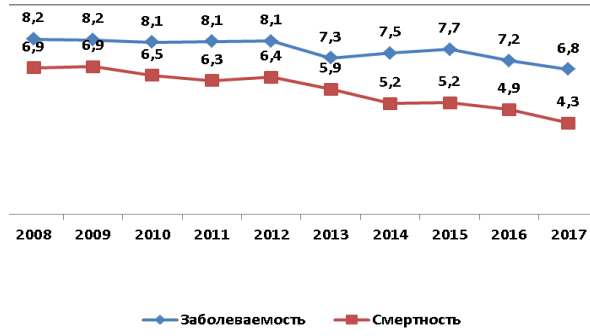


Рисунок 1 Динамика заболеваемости раком пищевода и смертности от него в Казахстане за период 2008–2017 гг. (на 100 000 населения)

В табл. 1 представлены результаты сравнения трендов заболеваемости по регионам Казахстана, причем в данной таблице регионы были ранжированы по возрастанию среднееголетнего значения заболеваемости (в Западно-Казахстанской области эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью РП оказалась наиболее неблагоприятной).

Таблица 1.

Заболеваемость раком пищевода на 100 000 населения в Республике Казахстан по регионам в 2008–2017 гг.

Регион	Среднееголетнее значение показателя	Коэффициент регрессии	95% ДИ для коэффициента регрессии		р
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Республика Казахстан	7,72	-5,41	-7,66	-3,16	0,001
г.Алматы	4,07	-3,44	-5,19	-1,68	0,002
г.Астана	5,14	-0,60	-3,06	1,87	0,591
Алматинская область	5,53	-0,65	-3,98	2,69	0,668
Южно-Казахстанская область	6,16	-3,67	-4,74	-2,60	0,000
Жамбылская область	6,78	6,13	2,43	9,82	0,005
Павлодарская область	7,02	-1,14	-3,45	1,18	0,290
Карагандинская область	7,30	1,19	-1,39	3,77	0,318
Северо-Казахстанская область	7,72	1,64	-0,14	3,43	0,066
Акмолинская область	7,73	1,71	0,16	3,27	0,035
Костанайская область	7,94	1,67	0,12	3,21	0,038
Восточно-Казахстанская область	8,21	-1,36	-4,43	1,71	0,337
Мангистауская область	9,86	-1,19	-1,90	-0,49	0,005
Атырауская область	11,53	-1,31	-2,10	-0,51	0,005
Актюбинская область	12,46	-1,23	-2,17	-0,29	0,017
Кызылординская область	14,80	-1,03	-1,54	-0,52	0,002
Западно-Казахстанская область	16,05	-0,60	-1,25	0,05	0,065

По результатам анализа выявлено, что статистически значимые тренды снижения заболеваемости РП отмечены в восьми из 16 регионов страны (г.Алматы, Южно-Казахстанская, Акмолинская, Костанайская, Мангистауская, Атырауская, Актюбинская, Кызылординская области). При этом наиболее выраженный тренд снижения заболеваемости РП отмечен в Южно-Казахстанской области (В=-3,67). А в Жамбылской области отмечается

статистически значимое увеличение показателей заболеваемости (В=6,13 (95%ДИ:2,43-9,82) р=0,005).

В табл. 2 представлены результаты сравнения трендов смертности по регионам Казахстана (регионы были ранжированы по возрастанию среднееголетнего значения смертности от РП, и наиболее неблагоприятная ситуация была выявлена в Кызылординской области).

Таблица 2.

Смертность от рака пищевода на 100 000 населения в Республике Казахстан по регионам в 2008–2017 гг.

Регион	Среднемноголетнее значение показателя	Коэффициент регрессии	95% ДИ для коэффициента регрессии		p
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Республика Казахстан	5,84	-3,27	-3,91	-2,64	0,000
г.Алматы	3,32	-2,87	-5,67	-0,06	0,046
г.Астана	3,70	0,49	-3,96	4,94	0,805
Алматинская область	4,17	-1,21	-3,64	1,23	0,286
Костанайская область	4,25	-1,60	-3,91	0,72	0,150
Северо-Казахстанская область	4,95	-1,44	-3,71	0,81	0,182
Южно-Казахстанская область	4,43	-3,46	-5,65	-1,28	0,006
Карагандинская область	5,13	-1,93	-3,05	-0,81	0,004
Павлодарская область	5,66	-1,59	-2,98	-0,02	0,029
Акмолинская область	5,76	1,43	-0,91	3,77	0,196
Жамбылская область	6,39	-0,64	-2,66	1,38	0,487
Восточно-Казахстанская область	6,57	-1,70	-2,90	-0,50	0,011
Мангистауская область	7,39	-1,37	-2,33	-0,41	0,011
Актюбинская область	8,90	-1,01	-1,39	-0,64	0,000
Атырау	10,08	-0,95	-2,11	0,21	0,207
Западно-Казахстанская область	11,19	-0,82	-1,12	-0,53	0,000
Кызылординская область	12,73	-0,80	-1,04	-0,57	0,000

По результатам анализа выявлено, что статистически значимые тренды на снижение смертности РП отмечены в девяти из 16 регионов страны (г.Алматы, Южно-Казахстанская, Карагандинская, Павлодарская, Восточно-Казахстанская, Актюбинская, Мангистауская, Западно-Казахстанская, Кызылординская области). Наиболее выраженный тренд на снижение смертности от РП был зарегистрирован в Южно-Казахстанской области (В=-3,46).

Таким образом, за период 2008–2017 годов в восьми регионах Казахстана наблюдался статистически значимый тренд снижения заболеваемости, и в девяти регионах Казахстана наблюдался статистически значимый тренд снижения смертности от данного заболевания. А в Жамбылской области наблюдалось статистически значимое увеличение показателей заболеваемости от РП.

РП в два-четыре раза чаще встречается среди мужчин, чем среди женщин. По данным Global Cancer Statistics [10], в 2018 году показатели заболеваемости РП среди мужчин во всем мире были 9,5 на 100000 населения, показатели смертности среди мужского населения мира были 5,2 на 100000 населения. Среди женщин показатель заболеваемости во всем мире был равен 3,1 на 100000 населения, а показатель смертности был равен 2,7 на 100000 населения.

По данным нашего исследования в РК показатель заболеваемости РП среди мужского населения за период с 2008 по 2017 год имел тенденцию к снижению (с 9,5 до 8,0 на 100 000 населения). Для женского населения показатели заболеваемости также имели тенденцию к снижению (с 7,6 до 5,6 на 100 000 населения) (рис. 2).

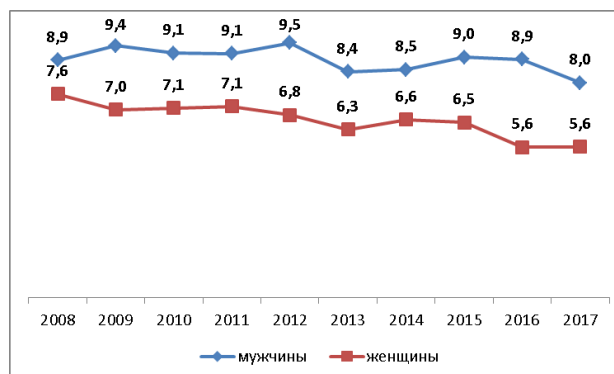


Рисунок 1 Динамика заболеваемости раком пищевода среди мужчин и женщин за период 2008–2017 гг. (на 100 000 населения)

Анализ тенденций показал наличие статистически значимого нисходящего тренда заболеваемости РП для женского населения (В=-4,32 (95%ДИ: -5,75; -2,89), p=0,000), а для мужского населения тренд снижения заболеваемости не имел статистической значимости (В=-3,91 (95%ДИ: -8,21; 0,38), p=0,069).

В таблице 3 представлены результаты сравнения трендов заболеваемости РП среди мужского населения по регионам Казахстана, причем в данной таблице регионы были ранжированы по возрастанию среднемноголетнего значения заболеваемости (в Западно-Казахстанской области эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью РП среди мужского населения оказалась наиболее неблагоприятной).

Таблица 3.

Заболееваемость раком пищевода на 100 000 населения среди мужского населения в Республике Казахстан по регионам в 2008–2017 гг.

Регион	Среднегодовое значение показателя	Коэффициент регрессии	95% ДИ для коэффициента регрессии		p
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Республика Казахстан	8,88	-3,91	-8,21	0,38	0,069
Южно-Казахстанская область	5,35	-2,41	-4,37	-0,44	0,022
г.Алматы	5,43	-2,27	-3,63	-0,91	0,005
г.Астана	5,97	0,121	-1,29	1,55	0,849
Алматинская область	6,59	1,07	-2,26	4,40	0,480
Костанайская область	9,57	0,82	-0,61	2,24	0,222
Павлодарская область	9,72	-0,36	-1,45	0,74	0,476
Карагандинская область	9,86	1,02	-0,44	2,47	0,147
Жамбылская область	7,28	2,53	1,09	3,97	0,004
Мангистауская область	9,35	-0,80	-1,23	-0,38	0,003
Северо-Казахстанская область	10,03	0,78	-0,09	1,65	0,071
Акмолинская область	11,00	1,14	0,26	2,03	0,018
Восточно-Казахстанская область	11,05	-0,56	-2,30	1,18	0,479
Атырауская область	12,84	-0,19	-1,21	,839	0,684
Кызылординская область	13,25	-0,63	-1,80	0,54	0,249
Актюбинская область	13,92	-1,36	-2,27	-0,45	0,009
Западно-Казахстанская область	18,10	-0,66	-1,39	0,06	0,069

По результатам анализа выявлено, что статистически значимые тренды снижения заболеваемости РП среди мужского населения отмечены в четырех из 16 регионов страны (г.Алматы, Южно-Казахстанская, Мангистауская, Актюбинская области). При этом наиболее выраженный тренд

снижения заболеваемости РП отмечен в Южно-Казахстанской области ($B=-2,41$). А в Жамбылской и Акмолинской областях отмечается статистически значимое увеличение показателей заболеваемости среди мужского населения ($B=2,53$ и $B=1,14$ соответственно).

Таблица 4.

Заболееваемость раком пищевода на 100 000 населения среди женского населения в Республике Казахстан по регионам в 2008–2017 гг.

Регион	Среднегодовое значение показателя	Коэффициент регрессии	95% ДИ для коэффициента регрессии		p
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Республика Казахстан	6,64	-4,32	-5,75	-2,89	0,000
г.Алматы	2,94	-2,27	-4,89	0,36	0,082
г.Астана	3,96	-0,74	-2,73	1,25	0,417
Алматинская область	4,51	-0,89	-2,81	1,03	0,316
Акмолинская область	4,67	1,53	-1,83	4,89	0,324
Павлодарская область	4,61	-0,49	-2,81	1,83	0,639
Карагандинская область	5,01	-0,21	-3,06	2,64	0,871
Восточно-Казахстанская область	5,64	-0,82	-3,78	2,14	0,540
Жамбылская область	6,30	-0,97	-4,47	2,52	0,539
Костанайская область	6,49	1,21	-0,14	2,56	0,072
Северо-Казахстанская область	5,61	0,05	-1,93	2,04	0,952
Южно-Казахстанская область	6,95	-3,04	-4,13	-1,95	0,000
Атырауская область	10,27	-0,76	-1,22	-0,29	0,006
Мангистауская область	10,38	-0,84	-2,22	0,54	0,196
Актюбинская область	11,10	-0,87	-1,79	0,06	0,062
Западно-Казахстанская область	14,14	-0,46	-1,02	0,11	0,099
Кызылординская область	16,34	-0,68	-0,97	-0,40	0,001

В табл. 4 представлены результаты сравнения трендов заболеваемости РП среди женского населения по регионам Казахстана, причем в данной таблице регионы были ранжированы по возрастанию среднегодовалого значения заболеваемости (в Кызылординской области эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью РП среди женского населения оказалась наиболее неблагоприятной).

По результатам анализа выявлено, что статистически значимые тренды снижения заболеваемости РП среди женского населения отмечены в трех из 16 регионов страны (Южно-Казахстанская, Атырауская, Кызылординская области). При этом наиболее выраженный тренд снижения заболеваемости РП отмечен в г.Алматы (В=-2,27).

Обсуждение результатов.

Рак органов пищеварения является наиболее частой причиной смерти среди злокачественных новообразований. [9] В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями человека РП занимает ведущее место в мире, однако заболеваемость и смертность варьируют в широких пределах в зависимости от географического региона.[12] Мужчины болеют чаще женщин в соотношении 5–10:1. Лица старше 70 лет составляют около 40%.[13] Пик заболеваемости приходится на возраст 50-60 лет. Ни для одной опухоли не характерна такая географическая зависимость, как для РП. Между отдельными странами различия в заболеваемости достигают 15–20-ти кратных размеров.[14]

Самые высокие показатели до 100 на 100 тыс. населения зарегистрированы в Китае, Иране, государствах Центральной и Средней Азии. [8] Относительно редко РП отмечается в Армении, Мали, Израиле, Вьетнаме – 1,7–2,2 на 100 тыс. населения. [5]

В Республике Казахстан в 2013 году выявлено 1 246 больных РП и 2 796 – раком желудка, что составляет 57,8% от всех злокачественных новообразований (ЗНО) желудочно-кишечного тракта. Умерло 997 человек от рака пищевода и 2 129 – от рака желудка. РП занимает 7-е место в структуре онкозаболеваемости (3,8 на 100 000 населения) и 5-е место – в структуре смертности (5,9%). [<http://onco.kz/o-rake/skrining/obzor-skrininga-raka/>]

Согласно данным нашего исследования, в РК за период 2008–2017 годов наблюдается снижение как заболеваемости от РП (с 8,2 до 6,8 на 100 000 населения), так и смертности от данного заболевания (с 6,9 до 4,3 на 100 000 населения). При этом регионы страны существенно различаются по эпидемиологическим показателям РП, причиной чего может являться гетерогенность регионов по уровню жизни населения, по экологической обстановке, возможностям медицинской инфраструктуры и доступностью медицинской помощи населению. В целом по Казахстану за период с 2008 по 2017 год отмечено снижение как заболеваемости РП, так и смертности от данного заболевания.

РП чаще встречается у мужчин. Согласно данным Global Cancer Statistics. [10] Самые высокие показатели заболеваемости среди мужского населения зарегистрированы в странах Восточной Азии, где эти

показатели равны 17,9 на 100 000 населения. Для женского населения показатели заболеваемости выше всего в странах Восточной Африке (7,1 на 100 000 населения).

Согласно данным нашего исследования показатели заболеваемости, как для мужского, так и для женского населения имели тенденцию к снижению. Анализ тенденций показал наличие статистически значимого нисходящего тренда заболеваемости РП для женского населения, а для мужского населения тренд снижения заболеваемости не имел статистической значимости. При этом высокие показатели заболеваемости среди мужского населения наблюдаются в Западно-Казахстанской области. А для женского населения высокие показатели были характерны для Кызылординской области.

По результатам анализа выявлено, что статистически значимые тренды снижения заболеваемости РП среди мужского населения отмечены в четырех из 16 регионов страны. При этом наиболее выраженный тренд снижения заболеваемости РП отмечен в Южно-Казахстанской области. А в Жамбылской и Акмолинской областях отмечается статистически значимое увеличение показателей заболеваемости у мужчин.

Также по результатам анализа выявлено, что статистически значимые тренды снижения заболеваемости РП среди женского населения отмечены в трех из 16 регионов страны. При этом наиболее выраженный тренд снижения заболеваемости РП отмечен в г.Алматы.

Выводы. Таким образом, за период 2008–2017 годов эпидемиологическая ситуация с РП в Республике Казахстан имеет устойчивую тенденцию к улучшению, но при этом регионы страны существенно различаются как по исходным значениям эпидемиологических показателей, так и по наблюдаемым тенденциям их изменения.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Данное исследование не имело внешнего финансирования.

Ни один из блоков данной статьи не публиковался ранее и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Гржибовский А.М. Однофакторный линейный регрессионный анализ // Экология человека. 2008. № 10. С. 55–64.
2. Кайбышева В.О. Эпидемиология, факторы риска и профилактика рака пищевода. // Гастроэнтерология. 2012. №6. С.29-33
3. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Панельные исследования и исследования тренда в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 10. С. 57–64.
4. Холматова К.К., Харьковская О.А., Гржибовский А.М. Классификация научных исследований в здравоохранении // Экология человека. 2016. № 1. С. 57–64

5. Янкин А.В. Рак пищевода: от статистики к диагностике // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 2. С.61-65

6. Arnold M., Laversanne M., Brown L.M., Devesa S.S., Bray F. Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030 // *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1247-1255

7. Blot W.J., Tarone R.E. Esophageal cancer. In: Thun M.J., Linet M.S., Cerhan J.R., Haiman C.A., Schottenfeld D., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2017 2018:579-592

8. Chen et al. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009 // *J Thorac Dis.* 2013;5(1):19-26. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.01.04

9. Domper Arnal M.J. et al. Esophageal cancer Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries // *World J Gastroenterol* 2015 July 14; 21(26): 7933-7943

10. Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, Ahmedin Jemal. *Global Cancer Statistics 2018*. CA CANCER J CLIN 2018;68:394-424.

11. McCormack V.A., Menya D., Munishi M.O., et al. Informing etiologic research priorities for squamous cell esophageal cancer in Africa: a review of setting-specific exposures to known and putative risk factors. *Int J Cancer.* 2017;140:259-271

12. Stahl et al. Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2010; Volume 21(Supplement 5):46-49 doi:10.1093/annonc/mdq163

13. Yuwei Zhang. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013, September 14; 19(34): 5598-5606

14. Zeng H. et al. Esophageal cancer statistics in China, 2011: Estimates based on 177 cancer registries. *Thoracic Cancer.* 2016; 7:232–23

References:

1. Grzhibovskij A.M. Odnofaktorny lineinyi regressionnyi analiz [Univariate linear regression analysis]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2008. №10. pp. 55-64 [in Russian]

2. Kajbysheva V.O. Epidemiologiya, faktory riska i profilaktika raka pishchevoda [Epidemiology, risk factors and prevention of esophageal cancer]. *Gastroenterologiya* [Gastroenterology]. 2012. №6. pp.29-33 [in Russian]

3. Kholmatova K.K., Grzhibovski A.M. Panel'nye issledovaniya i issledovaniya trenda v meditsine i obshchestvennom zdравookhraneni [Panel- and trend studies in medicine and public health]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2016. № 10. pp. 57–64 [in Russian]

4. Holmatova K.K., Har'kova O.A., Grzhibovskij A.M. Klassifikatsiya nauchnykh issledovaniy v zdравookhraneni [Types of research in health sciences] *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2016. № 1. pp. 57–64 [in Russian]

5. Yankin A.V. Rak pishchevoda: ot statistiki k diagnostike [Esophageal cancer: from statistics to diagnoses]. *Prakticheskaya onkologiya*. [Practical oncology]. 2003. Т. 4, № 2. pp.61-65 [in Russian]

6. Arnold M., Laversanne M., Brown L.M., Devesa S.S., Bray F. Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1247-1255

7. Blot W.J., Tarone R.E. Esophageal cancer. In: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2017 2018:579-592

8. Chen et al. Esophageal cancer incidence and mortality in China, 2009. *J Thorac Dis.* 2013;5(1):19-26. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.01.04

9. Domper Arnal M.J. et al. Esophageal cancer Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 2015 July 14; 21(26): 7933-7943

10. Freddie Bray, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, Ahmedin Jemal. *Global Cancer Statistics 2018*. CA CANCER J CLIN 2018;68:394-424.

11. McCormack V.A., Menya D., Munishi M.O., et al. Informing etiologic research priorities for squamous cell esophageal cancer in Africa: a review of setting-specific exposures to known and putative risk factors. *Int J Cancer.* 2017;140:259-271

12. Stahl et al. Esophageal cancer: Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2010; Volume 21 (Supplement 5):46-49 doi:10.1093/annonc/mdq163

13. Yuwei Zhang. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013, September 14; 19(34): 5598-5606

14. Zeng H. et al. Esophageal cancer statistics in China, 2011: Estimates based on 177 cancer registries. *Thoracic Cancer.* 2016; 7:232–23

Контактная информация:

Баймусанов Адильбек Нурбекович – магистрант кафедры общественного здравоохранения, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: 070008, Республика Казахстан, г. Усть-Каменогорск, проспект Есенберлина 19-99

E-mail: Adilbek0105@mail.ru

Телефон: 8-707-851-25-74

Получена: 29 января 2019 / Принята: 3 марта 2019 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 616-036.22-616-006-611.22

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ГОРТАНИ В КАЗАХСТАНЕ В 2008–2017 ГОДАХ

Жандос М. Магзумов ¹,**Адылжан С. Масадыков** ²,**Зухра С. Сиязбекова** ¹,**Гульнар М. Шалгумбаева** ³, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>¹ Кафедра общественного здравоохранения, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;² «Национальный центр независимой экзаменации» по Восточно-Казахстанской области, г. Усть-Каменогорск, Республика Казахстан;³ Кафедра персонализированной медицины, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность. Рак гортани (РГ) остается одной из самых распространенных опухолей дыхательных путей и составляет от 2 до 4% всех злокачественных новообразований. В 2016 году диагностировано 13 430 новых случаев РГ, при этом примерно 3620 пациентов умирают от этой болезни.

Цель исследования: провести эпидемиологическую оценку показателей заболеваемости, смертности, пятилетней выживаемости при РГ в Республике Казахстан (РК) за период 2008–2017 годов, а также показателей раннего выявления данного злокачественного новообразования.

Материалы и методы. Проведен анализ заболеваемости раком гортани, смертности от данного заболевания, пятилетней выживаемости и степени ранней диагностики в РК за период 2008–2017 годов.

Результаты исследования. Выявлен статистически значимый тренд снижения заболеваемости и смертности от рака гортани. С 39,8 до 53,6 % увеличилась частота раннего выявления рака гортани, пятилетняя выживаемость снизилась до 45,6%. За период 2008–2017 годов из 16 административно-территориальных единиц страны снижение заболеваемости и смертности раком гортани наблюдалось в пяти, повышение частоты раннего обнаружения заболевания – в шести регионах.

Выводы. За изучаемый период эпидемиологическая ситуация с РГ в РК имеет устойчивую тенденцию к улучшению, но при этом регионы страны существенно различаются как по исходным значениям эпидемиологических показателей, так и по наблюдаемым тенденциям их изменения.

Ключевые слова: рак гортани, заболеваемость, инцидентность, смертность, пятилетняя выживаемость, Казахстан.

Summary

EPIDEMIOLOGY OF LARYN'S CANCER IN KAZAKHSTAN IN 2008–2017

Zhandos M. Magzumov ¹,**Adylzhan S. Massadykov** ²,**Zukhra S. Siyazbekova** ¹,**Gulnar M. Shalgumbayeva** ³, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>¹ Department of Public Health, «Semey Medical University», Semey, Republic of Kazakhstan;² "National Center for Independent Examination" in the East Kazakhstan region, Ust-Kamenogorsk, Republic of Kazakhstan;³ Department of personalized medicine, Semey medical university, Semey, Republic of Kazakhstan.

Relevance. Laryngeal cancer (LC) remains one of the most common respiratory tract tumors and makes up from 2 to 4% of all malignant tumors. In 2016, 13,430 new cases of RH were diagnosed, with approximately 3,620 patients dying from this disease.

Objective: to conduct an epidemiological assessment of morbidity, mortality, five-year survival in the WG in the Republic of Kazakhstan (RK) for the period 2008–2017, as well as indicators of early detection of this malignant neoplasm.

Materials and methods. The analysis of the incidence of laryngeal cancer, mortality from this disease, a five-year survival rate and the degree of early diagnosis in the Republic of Kazakhstan for the period 2008–2017 was carried out.

The results of the study. A statistically significant trend of decreasing morbidity and mortality from laryngeal cancer was revealed. The frequency of early detection of laryngeal cancer increased from 39.8 to 53.6%, the five-year survival rate decreased to 45.6%. For the period 2008–2017, out of 16 administrative-territorial units of the country, a decrease in the incidence and mortality of laryngeal cancer was observed in five, and an increase in the frequency of early detection of the disease was observed in six regions.

Findings. During the study period, the epidemiological situation with the WG in the Republic of Kazakhstan has a steady tendency to improvement, but at the same time, the regions of the country differ significantly both in the initial values of the epidemiological indicators and in the observed trends of their change.

Keywords: *laryngeal cancer, incidence, incidence, mortality, five-year survival rate, Kazakhstan.*

Түйіндеме

2008-2017 ЖЫЛДАРЫ ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ КӨМЕЙ ОБЫРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ

Жандос М. Магзумов ¹,

Адылжан С. Масадыков ²,

Зухра С. Сиязбекова ¹,

Гульнар М. Шалгумбаева ³, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

¹ Қоғамдық денсаулық сақтау кафедрасы, КЕАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Шығыс Қазақстан облысы бойынша «Тәуелсіз сараптама ұлттық орталығы» Өскемен қ., Қазақстан Республикасы;

³ Дербестелген медицина кафедрасы, КЕАҚ «Семей медицина университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Сәйкестік. Көмей обыры (КО) ең жиі кездесетін респираторлы ісіктердің бірі болып табылады және барлық қатерлі ісіктердің 2-ден 4% -ын құрайды. 2016 жылы 13405 жаңа КО диагнозы анықталды, шамамен 3 620 пациент осы аурудан өледі.

Мақсаты: Қазақстан Республикасында (ҚР) 2008-2017 жж. Кезеңінде ауруға шалдығу, өлім-жітім, бесжылдық өмірдің эпидемиологиялық жағдайын бағалау, сондай-ақ осы қатерлі ісікті ерте анықтау көрсеткіштері.

Материалдар мен әдістер. Бір жолғы қимасы бойынша зерттеу: 2008-2017 жж. Кезеңінде Қазақстан Республикасындағы геморагиялық қатерлі ісік ауруларының, осы аурудан өлімнің, бесжылдық өмір сүру деңгейінің және ерте диагностиканың дәрежесін талдау жүргізілді. Біртекті емес сызықтық регрессия әдісі пайдаланылды. Талдаудың нәтижелері зерттеу кезеңінде орташа көрсеткіштің арифметикалық құралдары, 95% сенім аралықтары (СІ) бар стандартталмаған сызықтық регрессия коэффициенттері (В) ұсынылды.

Зерттеу нәтижелері. Көмей қатерлі ісігінен ауру мен өлімді азайтудың статистикалық маңызды үрдісі анықталды. Іріңді обырды ерте анықтау жиілігі 39,8-ден 53,6% -ға дейін артты, бесжылдық өмір сүру деңгейі 45,6% -ке дейін төмендеді. 2008-2017 жылдар кезеңінде еліміздің 16 әкімшілік-аумақтық бірліктерінің ішінде шырышты қабықтың қатерлі ісігімен ауыратындар мен өлім-жітімнің төмендеуі байқалды, ал 6 аймақта ауруды ерте анықтау жиілігі байқалды.

Қорытындылар. Зерттеу кезеңінде Қазақстан Республикасындағы ЕҚ бар эпидемиологиялық жағдай жақсару үрдісіне ие, бірақ сол уақытта еліміздің өңірлері эпидемиологиялық көрсеткіштердің бастапқы мәндерінде және олардың өзгеру үрдісінде айтарлықтай ерекшеленеді

Негізгі сөздер: *көмей қатерлі ісігі, аурушаңдық, инциденттік, өлім көрсеткіші, бесжылдық өміршеңдік, Қазақстан.*

Библиографическая ссылка:

Магзумов Ж.М., Масадыков А.С., Сиязбекова З.С., Шалгумбаева Г.М. Эпидемиология рака гортани в Казахстане в 2008–2017 годах // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21).С. 91-97.

Magzumov Zh.M., Massadykov A.S., Siyazbekova Z.S., Shalgumbayeva G.M. Epidemiology of larynx cancer in Kazakhstan in 2008–2017 // *Nauka i Zdravookhraneni* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 91-97.

Магзумов Ж.М., Масадыков А.С., Сиязбекова З.С., Шалгумбаева Г.М. 2008-2017 жылдары Қазақстандағы көмей обырының эпидемиологиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 91-97.

Актуальность. Заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний быстро растут во всем мире. При этом причины неоднозначны, и являются следствием как старения населения так и его роста, а также изменения в распространенности и распределении основных факторов риска развития рака, некоторые из которых связаны с социально-экономическим развитием. [13], [17]

Рак гортани (РГ) остается одной из самых распространенных опухолей дыхательных путей и составляет от 2 до 4% всех злокачественных новообразований. В 2016 году диагностировано 13 430 новых случаев РГ, при этом примерно 3620 пациентов умирают от этой болезни [19]. РГ чаще встречается у мужчин, чем у женщин (5,8 случая на 100 000 против 1,2 на 100 000 соответственно). [9]. Также отмечено, что при РГ существуют расовые различия, причем афроамериканцы болеют чаще в более молодом возрасте и имеют более высокую заболеваемость и смертность по сравнению с жителями Кавказа. [10], [14], [20].

Приблизительно у 60% пациентов РГ выявляется в прогрессирующей III или IV стадии болезни. Несмотря на то, что общая заболеваемость от данной патологии снижается, к сожалению, РГ является одним из немногих онкологических заболеваний, при котором 5-летняя выживаемость снизилась за последние 40 лет с 66% лишь до 63%. [19]

В патогенезе развития РГ участвуют несколько факторов риска. Наиболее значимым из них является употребление табака и алкоголя. Было выявлено, что употребление табака имеет линейную связь с развитием РГ, причем риск у курильщиков в 10-15 раз выше, чем у некурящих, а у злостных курильщиков этот риск возрастает в 30 раз. [15], [18]. Немаловажную роль играют диетические факторы: красное мясо увеличивает риск развития РГ, в то время как разнообразная фруктами и овощами диета, имеет потенциально защитный эффект. [11] [12]. [16].

Целью настоящего исследования являлась эпидемиологическая оценка показателей заболеваемости, смертности, пятилетней выживаемости при РГ в Республике Казахстан (РК) за период 2008–2017 годов, а также показателей раннего выявления данного злокачественного новообразования.

Материалы и методы. Одномоментное поперечное исследование. Исследование эпидемиологических показателей РГ проводилось в целом по Республике Казахстан и по всем 16 регионам страны по отдельности. Данные для анализа были извлечены из официальных статистических источников: Формы № 35 Годовая «Отчет о больных злокачественными новообразованиями» и статистических материалов «Показатели онкологической службы Республики Казахстан» за период 2008–2017 годов. (<http://dsm.gov.kz/ru/kategorii/statistika-0>)

В процессе выполнения исследования оценивались следующие показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию в отношении РГ: заболеваемость, смертность от данного заболевания, а также доля случаев раннего выявления РГ (I–II стадии), которые прогностически являются наиболее

благоприятными в отношении эффективности лечебных мероприятий и выживаемости пациентов. В исследование вошли все зарегистрированные случаи заболеваемости и смертности за указанный период. Интенсивные эпидемиологические показатели рассчитывались на 100 000 населения.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0 для Windows (ГМУ г. Семей). В процессе анализа рассчитывались среднееголетние эпидемиологические показатели за указанный период для ранжирования регионов страны от минимальных до максимальных показателей. Оценка динамики изучаемых показателей за период 2008–2017 годов проводилась путем определения трендов – восходящего (рост значений изучаемых эпидемиологических показателей) или нисходящего (снижение значений) [7], [8]. Для количественного анализа и оценки статистической значимости полученных трендов использовался метод однофакторной линейной регрессии [2]. Результаты анализа представляли в виде средних арифметических для средних уровней заболеваемости за изучаемый период, нестандартизованных коэффициентов линейной регрессии (В) с 95 % доверительными интервалами (ДИ). Для каждого регрессионного коэффициента фиксировались значения достигнутого уровня статистической значимости. Так как одна и та же административно-территориальная единица страны не участвовала в сравнении более одного раза, множественные сравнения не проводились, и использование поправки Бонферрони для коррекции критического уровня статистической значимости не требовалось. Тема исследования одобрена Этическим комитетом ГМУ г.Семей (Протокол №5 от 25.01.2019)

Результаты. За период с 2008 по 2017 год по РК отмечено незначительное снижение как заболеваемости от рака гортани (с 2,42 до 2,28 на 100 000 населения), так и смертности от данного заболевания (с 1,68 до 1,12 на 100 000 населения) (рис. 1).

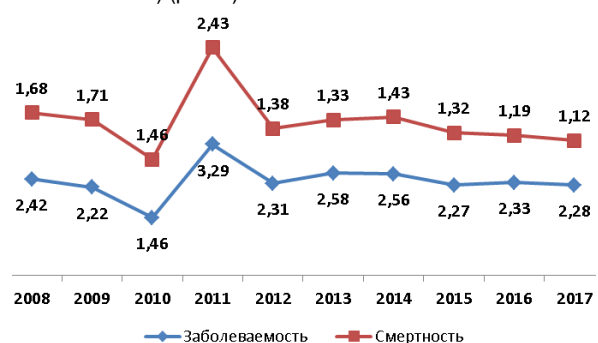


Рисунок 1. Динамика заболеваемости раком гортани и смертности от него в Казахстане за период 2008–2017 гг. (на 100 000 населения)

Причем в 2011 году наблюдается значительный скачок заболеваемости и смертности от РГ. Если в 2010 году наблюдается снижение как заболеваемости (1,46 на 100 000 населения) от РГ, так и смертности (1,46 на 100 000 населения) от него, то в 2011 году заболеваемость от РГ увеличилась в 2,2 раза (3,29 на 100 000 населения), а показатель смертности

увеличился 1,6 раз (2,43 на 100 000 населения). Далее эпидемиологические показатели как заболеваемости, так и смертности от РГ с 2012 по 2017 годы имеют почти одинаковую тенденцию.

Анализ тенденций показал, что статистически значимых нисходящих или восходящих трендов как для заболеваемости ($B=0,45$ (95%ДИ-5,03; 5,94), $p=0,853$), так и смертности ($B=-4,89$ (95 % ДИ -10,09; 0,31), $p=0,062$) по РК, от РГ в течение изучаемого периода не наблюдалось.

Так как административно-территориальные единицы Казахстана существенно различаются по уровню жизни

населения, экологической обстановкой, обеспеченности населения медицинской помощью, значительный интерес представляет изучение заболеваемости и смертности от РГ в разрезе региональной структуры страны.

В таблице 1 представлены результаты сравнения трендов заболеваемости по регионам Казахстана, причем в данной таблице регионы были ранжированы по возрастанию среднесноголетнего значения заболеваемости (в Северо-Казахстанской области эпидемиологическая ситуация с заболеваемостью РГ оказалась наиболее неблагоприятной).

Таблица 1.

Заболеваемость раком гортани на 100 000 населения в Республике Казахстан по регионам в 2008–2017 гг.

Регион	Среднесноголетнее значение показателя	Коэффициент регрессии	95% ДИ для коэффициента регрессии		p
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Республика Казахстан	2,37	0,45	-5,03	5,94	0,853
Южно-Казахстанская область	1,07	-1,67	-12,67	9,33	0,735
Мангистауская область	1,70	0,32	-2,17	2,81	0,775
Жамбылская область	1,80	-0,15	-7,22	6,92	0,962
Алматинская область	1,83	1,48	-2,58	5,53	0,426
Кызылординская область	1,87	2,68	0,40	4,95	0,027
г.Астана	1,89	-2,13	-6,65	2,39	0,308
Актюбинская область	1,95	-1,66	-5,64	2,33	0,364
г.Алматы	2,17	-2,27	-4,78	0,24	0,071
Атырауская область	2,32	1,20	-1,38	3,78	0,314
Акмолинская область	2,40	2,23	-0,48	4,95	0,095
Западно-Казахстанская область	2,72	2,97	0,04	5,91	0,048
Восточно-Казахстанская область	3,19	-0,89	-6,04	4,25	0,699
Карагандинская область	3,30	4,99	1,72	8,26	0,008
Павлодарская область	3,44	2,55	0,52	4,57	0,020
Костанайская область	3,48	0,52	-2,23	3,27	0,674
Северо-Казахстанская область	3,71	2,05	0,59	3,51	0,012

По результатам анализа выявлено повышение показателей заболеваемости в пяти из 16 регионов страны (Кызылординская, Западно-Казахстанская, Карагандинская, Павлодарская, Северо-Казахстанская область). При этом наиболее выраженный тренд повышение заболеваемости РГ отмечен в Северо-Казахстанской области ($B=2,05$).

В таблице 2 представлены результаты сравнения трендов смертности от РГ по регионам Казахстана (регионы были ранжированы по возрастанию среднесноголетнего значения смертности от РГ, и наиболее неблагоприятная ситуация была выявлена в Северо-Казахстанской области).

Таблица 2.

Смертность от рака гортани на 100 000 населения в Республике Казахстан по регионам в 2008–2017 гг.

Регион	Среднесноголетнее значение показателя	Коэффициент регрессии	95% ДИ для коэффициента регрессии		p
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Республика Казахстан	1,50	-4,89	-10,09	0,31	0,062
Южно-Казахстанская область	0,64	3,56	-10,98	18,11	0,587
г.Астана	0,92	-7,06	-11,07	-3,05	0,004
Мангистауская область	1,13	-1,02	-5,13	3,09	0,583
Алматинская область	1,18	-2,28	-8,77	4,21	0,441
Актюбинская область	1,23	-6,23	-11,48	-0,10	0,025
Кызылординская область	1,25	2,54	-1,59	6,66	0,194
Жамбылская область	1,33	-5,96	-10,26	-1,66	0,013
г.Алматы	1,35	-4,08	-6,79	-1,38	0,008
Атырауская область	1,38	-2,62	-10,94	5,70	0,488
Костанайская область	1,52	-2,98	-6,18	0,22	0,064
Акмолинская область	1,59	-1,60	-5,10	1,90	0,322
Западно-Казахстанская область	1,80	-0,04	-3,882	3,51	0,910
Карагандинская область	2,11	-5,92	-8,83	-3,01	0,002
Восточно-Казахстанская область	2,16	-3,63	-7,28	0,03	0,051
Павлодарская область	2,23	1,35	-2,40	5,11	0,430
Северо-Казахстанская область	2,38	-0,92	-6,76	4,92	0,726

По результатам анализа выявлено, что статистически значимые тренды на снижение смертности РГ отмечены в пяти из 16 регионов страны (г. Астана и г. Алматы, Актыубинская, Жамбылская, Карагандинская область). Наиболее выраженный тренд на снижение смертности от РГ был зарегистрирован в г. Алматы и Карагандинской области ($B = -4,08$ и $B = -5,92$ соответственно).

Таким образом, за период 2008–2017 годов в пяти регионах Казахстана наблюдается выраженный тренд повышение заболеваемости РГ. Снижение смертности наблюдается в пяти из 16 регионов Казахстана.

Ключевым показателем эффективности проводимых лечебных мероприятий, которая, в свою очередь, во многом зависит от своевременности диагностики РГ на ранних стадиях, является пятилетняя выживаемость пациентов. На рисунке 2 представлена динамика пятилетней выживаемости пациентов с РГ за период 2008–2017 годов. Оценка динамики данного показателя продемонстрировала, что с 2008 года пятилетняя выживаемость прогрессивно увеличивалась с 51,4 до 54,5 %, а с 2012 года начала снижаться, достигнув к 2016-му значения 45,6%.

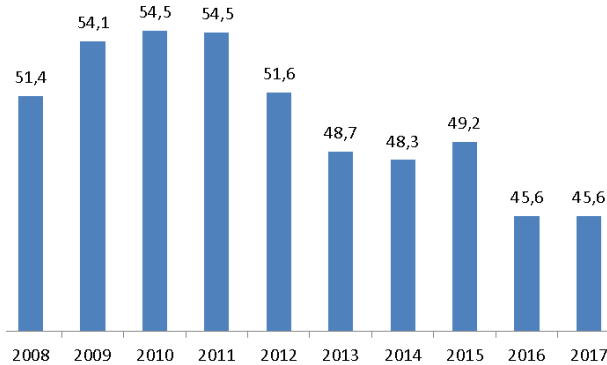


Рисунок 2. Динамика пятилетней выживаемости пациентов с раком гортани за период 2008–2017 гг.

Так как стадия заболевания, на которой РГ был выявлен, является ключевым прогностическим фактором в отношении выживаемости пациента, раннее выявление заболевания крайне важно как с клинической точки зрения, так и с позиции общественного здравоохранения.

На рисунке 3 представлена динамика выявляемости разных стадий РГ за период 2008–2017 годов. В течение указанного периода выявляемость РГ на I–II стадиях в Казахстане в целом возросла с 39,8 до 53,6 % за счет снижения доли заболевания, выявленного на поздних III и IV стадиях (на 8,8 и 2,2 % соответственно). При этом тренд повышения раннего обнаружения РГ (на I–II стадиях) был статистически значимым ($B=19,32$ (95 % ДИ 3,43; 35,21), $p=0,023$).

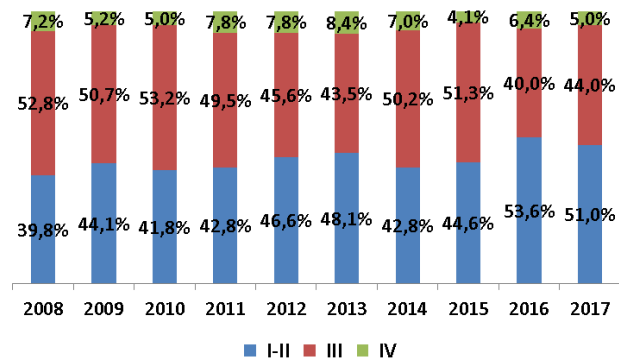


Рисунок 3. Динамика обнаружения рака гортани на разных стадиях за период 2008–2017 гг.

Частота выявления РГ на I–II стадиях заболевания на 100 000 населения в Республике Казахстан в разрезе региональной структуры страны в 2008–2017 годах представлена в таблице 3. Наибольшая доля выявленных случаев РГ на ранних стадиях за указанный период наблюдалась в Павлодарской и Северо-Казахстанской областях.

Таблица 3.

Частота выявления рака гортани на I–II стадиях заболевания на 100 000 населения в Республике Казахстан по регионам в 2008–2017 гг.

Регион	Среднегодовое значение показателя	Коэффициент регрессии	95% ДИ для коэффициента регрессии		p
			Нижняя граница	Верхняя граница	
Республика Казахстан	1,05	19,32	3,43	35,21	0,023
Павлодарская область	2,30	3,73	1,34	6,12	0,007
Северо-Казахстанская область	2,23	2,49	0,84	4,15	0,008
Костанайская область	1,94	-2,50	-5,17	0,18	0,063
Восточно-Казахстанская область	1,78	-0,59	-6,06	4,87	0,809
Атырауская область	1,35	0,43	-3,03	3,88	0,783
Западно-Казахстанская область	1,30	-1,57	-6,38	3,24	0,473
Акмолинская область	1,26	3,58	1,85	5,31	0,001
Актыубинская область	1,04	1,53	-3,26	6,32	0,483
г.Астана	1,02	-0,35	-9,53	8,83	0,932
Кызылординская область	0,91	3,10	0,22	5,98	0,038
г.Алматы	0,88	-3,66	-9,00	1,68	0,152
Жамбылская область	0,86	7,64	-1,75	17,04	0,098
Мангистауская область	0,81	0,52	-3,31	4,35	0,763
Алматинская область	0,74	8,82	3,25	14,39	0,006
Карагандинская область	0,63	6,50	2,54	10,46	0,005
Южно-Казахстанская область	0,32	-17,82	-26,76	-8,89	0,002

По результатам регрессионного анализа статистически значимый тренд роста частоты обнаружения РГ на ранних стадиях заболевания был выявлен в шести из 16 регионов (Павлодарская, Северо-Казахстанская, Акмолинская, Кызылординская, Алматинская, Карагандинская области) причем в наибольшей степени он был выражен в Павлодарской области ($B=3,73$). В Южно-Казахстанской области же наблюдается отрицательный тренд обнаружения РГ на ранних стадиях ($B=-17,82$ (95%ДИ: $-26,76$; $-8,89$), $p=0,002$).

Обсуждение результатов.

Несмотря на возможность визуальной диагностики РГ, большинство больных обращаются за помощью с опухолями, соответствующими Т3-4. [1]. Актуальность проблемы диагностики и лечения предраковых заболеваний гортани обусловлена тем, что, являясь патогенетически пограничным состоянием, эти заболевания вбирают в себя известный спектр, в том числе и профессиональных и генетических факторов риска, повышающих вероятность малигнизации эпителиоцитов гортани [3], [6]. Отказ от курения и чрезмерного потребления алкоголя является основным методом предотвращения РГ.[4]

В Казахстане по данным литературных источников стандартизованный показатель заболеваемости РГ в период 1999-2009 гг был самым низким в Южно-Казахстанской области, а высокая заболеваемость была установлена в Павлодарской области. Тренды стандартизованных показателей заболеваемости РГ повышались в областях Кызылординской, Западно-Казахстанской, Жамбылской и Карагандинской, незначительный темп прироста отмечен в г. Астане. В остальных регионах показатели имели тенденцию к снижению.[5]

Согласно данным нашего исследования, в РК за период 2008–2017 годов наблюдается незначительное снижение как заболеваемости от РГ (с 2,42 до 2,28 на 100 000 населения), так и смертности от данного заболевания (с 1,68 до 1,12 на 100 000 населения). При этом регионы страны существенно различаются по эпидемиологическим показателям РГ, причиной чего может являться гетерогенность регионов по уровню жизни населения, по экологической обстановке, возможностям медицинской инфраструктуры и доступностью медицинской помощи населению. В целом по Казахстану за период с 2008 по 2017 год отмечено снижение как заболеваемости РГ, так и смертности от данного заболевания.

Оценка динамики пятилетней выживаемости продемонстрировала, что с 2008 года этот показатель прогрессивно увеличивался с 51,4 до 54,5 %, а с 2012 года начал снижаться, достигнув к 2016-му значения 45,6%.

Детализация ситуации по административно-территориальным единицам страны позволила выделить Северо-Казахстанскую область, в которой заболеваемость РГ, смертность не имеют тенденции к улучшению.

При этом за период 2007–2018 годов в пяти из 16 административно-территориальных единиц страны наблюдается повышение показателей заболеваемости,

а снижение смертности от РГ выявлено в пяти регионах, рост выявляемости РГ на ранних стадиях наблюдалось в шести административных единицах.

Выводы. Таким образом, за период 2008–2017 годов эпидемиологическая ситуация с РГ в Республике Казахстан имеет устойчивую тенденцию к улучшению, но при этом регионы страны существенно различаются как по исходным значениям эпидемиологических показателей, так и по наблюдаемым тенденциям их изменения.

Литература:

1. Горбань Н.А., Попучиев В.В., Барышев В.В. Прогностические критерии течения плоскоклеточного рака гортани (обзор литературы). // Опухоли головы и шеи. 2013; №1. с. 33–38.
2. Гржибовский А. М. Однофакторный линейный регрессионный анализ // Экология человека. 2008. № 10. С. 55–64.
3. Давыдов М. И. Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 3 (прил. 1). 2009. Р. 1–94.
4. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. ООО «ИМА-ПРЕСС», 2009 Москва, С. 47-48
5. Игисинов Н.С., Затонских В.В., Игисинов С.И., Билялова З.А., Венгловский А.А., Сарсенова С.В. Региональные особенности заболеваемости раком гортани в Казахстане. // МЕДИЦИНА, №9, 2013. С. 54-56
6. Нажмудинов И.И., Саидов М.З., Серебрякова И.Ю., Дайхес Н.А., Магомедова К.М., Гусейнов И.И. Предраковые заболевания гортани: современные аспекты диагностики // Вестник ДГМА № 2 (19), 2016 с.96-101;
7. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Панельные исследования и исследования тренда в медицине и общественном здравоохранении // Экология человека. 2016. № 10. С. 57–64.
8. Холматова К. К., Харьковская О. А., Гржибовский А.М. Классификация научных исследований в здравоохранении // Экология человека. 2016. № 1. С. 57–64
9. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*. 2002;7(suppl 4): 2-8.
10. DeSantis C, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for African Americans, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:151-166
11. Di Maso M, Talamini R, Bosetti C, et al. Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol*. 2013;24:3107-3112.
12. Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, et al. Diet diversity and the risk of laryngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol*. 2009;45: 85-89
13. Gersten O., Wilmoth J.R. The cancer transition in Japan since 1951. *Demogr Res*. 2002;7:271-306
14. Goodwin WJ, Thomas GR, Parker DF, et al. Unequal burden of head and neck cancer in the United States. *Head Neck*. 2008;30:358-371.

15. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med*. 2002;252:206-224

16. Lortet-Tieulent J, Renteria E, Sharp L, et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur J Cancer*. 2015;51:1144-1163.

17. Omran A.R. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*. 1971;49:509-538.

18. Rothman KJ, Cann CI, Flanders D, Fried MP. Epidemiology of laryngeal cancer. *Epidemiol Rev*. 1980;2:195-209.

19. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66: 7-30.

20. Shin JY, Truong MT. Racial disparities in laryngeal cancer treatment and outcome: a population-based analysis of 24,069 patients. *Laryngoscope*. 2015;125:1667-1674.

References:

1. Gorban N.A., Popuchiev V.V., Baryshev V.V. Prognosticheskie kriterii techeniya ploskokletochnogo raka gortani (obzor literatury) [Prognostic criteria for laryngeal squamous cell carcinoma (literature review)]. *Opuholi golovy i shei* [Head and neck tumors]. 2013. №1. pp. 33–38 [in Russian]

2. Grijbovski A.M. Odnofaktorniye lineinye regressiionnyi analiz [Univariate linear regression analysis]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2008. №10. pp. 55-64 [in Russian]

3. Davydov M. I. Aksel' E.M. Zabolevaemost' zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami naseleniya Rossii i stran SNG v 2009 g. [The incidence of malignant neoplasms of the population of Russia and the CIS countries in 2009]. *Vestnik RONC im. N. N. Blokhina RAMN* [Bulletin NMRC named by N. N. Blokhina RAMS]. 2011. T. 22, № 3 (pril. 1). 2009. pp. 1–94 [in Russian]

4. Zaridze D.G. Profilaktika raka. [Cancer Prevention] OOO «IMA-PRESS» [LLCCA «IMA-PRESS»]. 2009. Moscow, pp. 47-48 [in Russian]

5. Iginov N.S., Zatonskih V.V., Iginov S.I., Bilyalova Z.A., Venglovskij A.A., Sarsenova S.V. Regional'nye osobennosti zaboлеваemosti rakom gortani v Kazahstane [Regional features of larynx cancer in Kazakhstan]. *Meditsina* [Medicine]. №9, 2013. pp. 54-56 [in Russian]

6. Nazhmudinov I.I., Saidov M.Z., Serebryakova I.Yu., Dajhes N.A., Magomedova K.M., Gusejnov I.I. Predrakovye zabolevaniya gortani: sovremennyye aspekty

diagnostiki [Premalignant diseases of the larynx: modern aspects of diagnosis]. *Vestnik DGMA* [Bulletin of the DSMA]. № 2 (19). 2016. pp.96-101 [in Russian]

7. Kholmatova K. K., Grijbovski A. M. Panel'nye issledovaniya i issledovaniya trenda v medicine i obshchestvennom zdavoohranenii [Panel- and trend studies in medicine and public health]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2016. № 10. pp. 57–64 [in Russian]

8. Holmatova K. K., Har'kova O. A., Grzhibovskij A. M. Klassifikaciya nauchnyh issledovaniy v zdavoohranenii [Types of research in health sciences]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2016. № 1. pp. 57–64 [in Russian]

9. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist*. 2002;7(suppl 4): 2-8.

10. DeSantis C., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics for African Americans, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:151-166

11. Di Maso M., Talamini R., Bosetti C., et al. Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol*. 2013;24:3107-3112.

12. Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, et al. Diet diversity and the risk of laryngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncol*. 2009;45: 85-89

13. Gersten O., Wilmoth J.R. The cancer transition in Japan since 1951. *Demogr Res*. 2002;7:271-306

14. Goodwin W.J., Thomas G.R., Parker D.F., et al. Unequal burden of head and neck cancer in the United States. *Head Neck*. 2008;30:358-371.

15. Kuper H., Boffetta P., Adami H.O. Tobacco and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med*. 2002;252:206-224

16. Lortet-Tieulent J., Renteria E., Sharp L., et al. Convergence of decreasing male and increasing female incidence rates in major tobacco-related cancers in Europe in 1988–2010. *Eur J Cancer*. 2015;51:1144-1163.

17. Omran A.R. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q*. 1971;49:509-538.

18. Rothman K.J., Cann C.I., Flanders D., Fried M.P. Epidemiology of laryngeal cancer. *Epidemiol Rev*. 1980;2:195-209.

19. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66: 7-30.

20. Shin J.Y., Truong M.T. Racial disparities in laryngeal cancer treatment and outcome: a population-based analysis of 24, 069 patients. *Laryngoscope*. 2015;125:1667-1674.

Контактная информация:

Магзумов Жандос Махмутович – магистрант кафедры общественного здравоохранения, НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 070008, Республика Казахстан, г. Усть-Каменогорск, ул. Жибек жолы 5-26.

E-mail: dr.jen.86@mail.ru

Телефон: 87778498665

Получена: 25 ноября 2018 / Принята: 17 января 2019 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 614.2

ГОСПИТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КАЗАХСТАНЕ: 4-Х ЛЕТНИЙ ОПЫТ ОДНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Андрей В. Авдеев *^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>

Адлет Б. Табаров ³, **Валерий В. Бенберин** ¹, **Насрулла А. Шаназаров** ¹,
Айгуль К. Каптагаева ⁴, **Ляззат Ж. Жанобекова** ¹, **Алия М. Гизатуллина** ¹,
Енлик Е. Жумагали ¹, **Лариса Г. Макалкина** ², **Назар К. Сейдалин** ¹

¹ Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

² Медицинский университет Астана, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

³ Республиканский центр развития здравоохранения, г. Нур-Султан, Республика Казахстан;

⁴ Группа компаний «Медикер», г. Нур-Султан, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. За последние два десятилетия внедрение и использование системы госпитальной оценки медицинских технологий (ОМТ) в практике медицинских организаций получило широкое распространение в мире, особенно в странах Европы и США, являясь эффективным инструментом больничного менеджмента в области принятия управленческих решений. Несмотря на то, что внедрение системы оценки медицинских технологий в Республике Казахстан началось в 2009 году, госпитальная ОМТ на данный момент находится на начальном этапе развития, где Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан является одним из первых примеров внедрения и использования данной системы, включив в свою структуру отдел по госпитальной ОМТ в 2015 году.

Целью настоящего исследования явилось предоставление основных этапов развития отдела и анализа эффективности использования результатов отчетов по госпитальной ОМТ для принятия обоснованных управленческих решений о целесообразности внедрения и использования новых медицинских технологий (инноваций) в практике Больницы.

Материалы и методы. Информация о деятельности и этапах развития отдела была получена из внутренней документации Больницы. Данные, предоставленные отделом по госпитальной ОМТ и администрацией Больницы, были проанализированы для подтверждения сопоставимости принятых управленческих решений о внедрении новых медицинских технологий в практику Больницы и рекомендациями проведенной ОМТ.

Данные, необходимые для оценки экономии затрат за счет отказа от внедрения неэффективных медицинских технологий были получены из госпитальной информационной системы Больницы, и данных, предоставленных производителями и дистрибьюторами медицинского оборудования в Казахстане.

Результаты. За 4-х летний период с 2015 по 2018 годы отделом было подготовлено 55 мини-отчетов по госпитальной ОМТ. Семнадцать медицинских технологий (31%) не были рекомендованы к внедрению и применению в практике Больницы. Из них, отказ от внедрения 16-ти технологий позволил сэкономить порядка 287 290 000 тенге.

Из 38-ми рекомендованных к внедрению медицинских технологий, 29 технологий (76%) были внедрены в практику Больницы, была проведена диагностика и лечение 2119 пациентов. Семь технологий были включены в План внедрения новых технологий на 2019-2020 годы. Двенадцать из 29 внедренных медицинских технологий не требовали дополнительных инвестиций. Для остальных 17 внедренных технологий срок окупаемости инвестиций составляет не более 3 лет для восьми, менее 5 лет для семи и более 10 лет для двух технологий.

Выводы. Открытие отдела по госпитальной ОМТ в Больнице Медицинского центра УДП РК создало основу для принятия обоснованных управленческих решений о целесообразности внедрения и использования в практике различных медицинских технологий; определения ключевых направлений стратегического и инновационного развития медицинской организации; и улучшения больничного менеджмента.

Ключевые слова: госпитальная оценка медицинских технологий, принятие управленческих решений, внедрение новых медицинских технологий.

Summary

**HOSPITAL-BASED HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT
IN KAZAKHSTAN: 4 YEARS' EXPERIENCE OF ONE UNIT****Andrey V. Avdeyev** *^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>**Adlet B. Tabarov** ³, **Valeriy V. Benberin** ¹, **Nasrulla A. Shanazarov** ¹,
Aygul K. Kaptagayeva ⁴, **Lyazzat Zh. Zhanabekova** ¹, **Aliya M. Gizatullina** ¹,
Yenlik Ye. Zhumagali ¹, **Larissa G. Makalkina** ², **Nazar K. Seidalin** ¹¹ Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan, The Republic of Kazakhstan;² Astana Medical University, Nur-Sultan, The Republic of Kazakhstan;³ Republican Center for Health Development, Nur-Sultan, The Republic of Kazakhstan;⁴ Mediker group of companies, Nur-Sultan, The Republic of Kazakhstan.

Introduction. Over the past two decades, the implementation and using of the Hospital-based Health Technology Assessment (HTA) system in the practice of healthcare organizations has become widespread in the world, especially in Europe and the United States, being an effective tool for hospital management in managerial decision-making. Despite the fact that the implementation of the Health Technology Assessment system in the Republic of Kazakhstan began in 2009, the Hospital-based HTA is currently at an early stage of development, where the Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan is one of the first examples of the implementation and using of this system by including in its structure the Hospital-based HTA Unit in 2015.

Aim of this study was to provide the main stages of the Unit's development and the analysis of the effectiveness of using the results of HB-HTA reports in promoting informed managerial decisions on the viability of implementing and using new health technologies (innovations) in the Hospital's practice.

Materials and methods. Information about the activities and stages of development of the Unit was obtained from the internal documentation of the Hospital. The data provided by the HB-HTA Unit and Hospital Administration were analyzed to confirm the comparability of the managerial decisions made on the implementation of new health technologies in the Hospital's practice and recommendations of the conducted HTA.

The data necessary for estimating cost savings due to the refusal to implement ineffective health technologies were obtained from the Hospital Information System, and data provided by manufacturers and distributors of medical equipment in Kazakhstan.

Results. For the 4-year period from 2015 to 2018, the Unit prepared 55 mini-reports on Hospital-based HTA. Seventeen health technologies (31%) were not recommended for implementation in the Hospital's practice. Refusal to implement sixteen of these technologies saved approximately 287,290,000 KZT.

Of the 38 recommended health technologies, 29 technologies (76%) were implemented into the Hospital's practice to treat or diagnose 2,119 patients. Seven technologies were included in the Plan for the implementation of new technologies for 2019-2020. Twelve of the 29 implemented health technologies did not require additional investments. The payback period of investments for the other 17 implemented technologies is not more than 3 years for eight, less than 5 years for seven, and more than 10 years for two technologies.

Conclusions. Establishment of the Hospital-based HTA Unit at the Medical Center Hospital of the President's Affairs Administration of the Republic of Kazakhstan created the basis for making informed managerial decisions about the viability of the implementation and using in practice various health technologies; identifying key directions for strategic and innovative development; and improving hospital management.

Keywords: *Hospital-based Health Technology Assessment, managerial decision-making, implementation of new health technologies.*

Түйіндеме

**ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫ
ГОСПИТАЛЬДЫҚ БАҒАЛАУ:
БІР ҰЙЫМНЫҢ 4 ЖЫЛДЫҚ ТӘЖІРИБЕСІ****Андрей В. Авдеев** *^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8509-6053>**Әділет Б. Табаров** ³, **Валерий В. Бенберин** ¹, **Насрулла А. Шаназаров** ¹,
Айгүл Қ. Қаптағаева ⁴, **Ляззат Ж. Жанабекова** ¹, **Алия М. Гизатуллина** ¹,
Еңлік Е. Жұмағали ¹, **Лариса Г. Макалкина** ², **Назар К. Сейдалин** ¹

¹ Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының ауруханасы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

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

³ Денсаулық сақтауды дамыту республикалық орталығы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы;

⁴ «Медикер» компаниялары тобы, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Соңғы екі онжылдықта медициналық технологияларды госпитальдық бағалау жүйесін (МТБ) енгізуі мен пайдалануы әлемде медициналық ұйымдардың практикасында, әсіресе Еуропа елдерінде және АҚШ-та кең таралған, басқару шешімдерін қабылдау саласында ауруханалық менеджменттің тиімді құралы болып табылады. Қазақстан Республикасында медициналық технологияларды бағалау жүйесін енгізуі 2009 жылы басталғанына қарамастан, госпитальдық МТБ қазіргі уақытта дамудың бастапқы кезеңінде, онда Қазақстан Республикасы Президенті Іс басқармасы Медициналық орталығының Ауруханасы осы жүйені енгізу мен пайдаланудың алғашқы мысалдарының бірі болып табылады, ол госпитальдық МТБ жөніндегі бөлімді өз құрылымына 2015 жылы қосты.

Осы зерттеудің **мақсаты** Аурухана практикасында жаңа медициналық технологияларды (инновацияларды) енгізу және пайдаланудың орындылығы туралы негізделген басқарушылық шешімдерді қабылдау үшін госпитальдық МТБ бойынша есеп нәтижелерін пайдалану тиімділігін талдау және бөлім дамуының негізгі кезеңдерін ұсыну болып табылады.

Материалдар мен әдістер. Бөлімнің қызметі мен даму кезеңдері туралы ақпарат Аурухананың ішкі құжаттарынан алынды. Госпитальдық МТБ бөлімі мен Аурухана әкімшілігі ұсынған деректер Аурухана практикасына жаңа медициналық технологияларды енгізу туралы қабылданған басқарушылық шешімдердің салыстырмалылығын және жүргізілген МТБ ұсынымдарын растау үшін талданды.

Тиімсіз медициналық технологияларды енгізуден бас тарту есебінен шығындарды үнемдеуді бағалау үшін қажетті деректер Аурухананың госпитальдық ақпараттық жүйесінен және Қазақстанда медициналық жабдықтарды өндірушілер мен дистрибьюторлар ұсынған деректерден алынды.

Нәтижелері. 2015 жылдан бастап 2018 жылға дейін 4 жылдық кезеңде бөлім госпитальдық МТБ бойынша 55 шағын-есеп дайындады. Он жеті медициналық технологиялар (31%) Аурухананың практикасына енгізуге және қолдануға ұсынылған жоқ. Оның ішінде 16 технологияны енгізуден бас тарту 287 290 000 теңгені үнемдеуге мүмкіндік берді. Енгізуге ұсынылған 38 медициналық технологиялардың 29-ы (76%) Аурухана практикасына енгізілді, 2 119 пациентке диагностика және емдеу жүргізілді. Жеті технология 2019-2020 жылдарға арналған жаңа технологияларды енгізу Жоспарына енгізілді. Енгізілген 29 медициналық технологиялардың он екісі қосымша инвестицияларды талап еткен жоқ. Қалған 17 енгізілген технологиялар үшін инвестициялардың өтелу мерзімі сегізі үшін 3 жылдан аспайды, жетісі үшін 5 жылдан кем және екі технология үшін 10 жылдан астам.

Қорытындылар. ҚР ПІБ Медициналық орталығының Ауруханасында госпитальдық МТБ бойынша бөлімнің ашылуы практикаға әртүрлі медициналық технологияларды енгізу және пайдаланудың орындылығы туралы негізделген басқарушылық шешімдерді қабылдау үшін негіз болды; медициналық ұйымның стратегиялық және инновациялық дамуының негізгі бағыттарын анықтау; және ауруханалық менеджментті жақсарту.

Кілт сөздер: медициналық технологияларды госпитальдық бағалау, басқарушылық шешімдерді қабылдау, жаңа медициналық технологияларды енгізу.

Библиографическая ссылка:

Авдеев А.В., Табаров А.Б., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Каптагаева А.К., Жанабекова Л.Ж., Гизатуллина А.М., Жумагали Е.Е., Макалкина Л.Г., Сейдалин Н.К. Госпитальная оценка медицинских технологий в Казахстане: 4-х летний опыт одной организации // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21).С. 98-107.

Avdeyev A.V., Tabarov A.B., Benberin V.V., Shanazarov N.A., Kaptagayeva A.K., Zhanabekova L.Zh., Gizatullina A.M., Zhumagali Ye.Ye., Makalkina L.G., Seidalin N.K. Hospital-based health technology assessment in Kazakhstan: 4 years' experience of one unit // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 98-107.

Авдеев А.В., Табаров А.Б., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Каптагаева А.К., Жанабекова Л.Ж., Гизатуллина А.М., Жумагали Е.Е., Макалкина Л.Г., Сейдалин Н.К. Қазақстандағы медициналық технологияларды госпитальдық бағалау: бір ұйымның 4 жылдық тәжірибесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 98-107.

Введение

Внедрение системы оценки медицинских технологий (ОМТ) в Республике Казахстан началось в 2009 году в рамках реализации проекта «Передача технологий и проведение институциональной реформы в секторе здравоохранения Республики Казахстан», проводимого Министерством здравоохранения Республики Казахстан совместно со Всемирным банком [25]. В настоящее время рабочим органом по оценке медицинских технологий является Центр рационального использования лекарственных средств и медицинских технологий,

находящийся в структуре Республиканского центра развития здравоохранения. Первые отчеты по оценке медицинских технологий были представлены для Министерства здравоохранения в 2013 году [4, 10, 12, 18, 32].

Основной целью использования системы оценки медицинских технологий является постоянное повышение качества медицинской помощи путем предоставления пациентам, медицинским работникам, организаторам здравоохранения и всем заинтересованным участникам процесса принятия

управленческих решений объективной, обобщенной и систематизированной информации о безопасности, клинической эффективности и экономической целесообразности использования в системе здравоохранения различных методов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации [13, 14].

Госпитальная оценка медицинских технологий, в свою очередь, обеспечивает возможность принятия управленческих решений о целесообразности внедрения и использования различных медицинских технологий на уровне отдельных медицинских организаций [27].

Несмотря на то, что в настоящее время имеется достаточно большое количество отчетов по оценке медицинских технологий, разработанных на национальном уровне, данные отчеты, зачастую, не соответствуют конкретным требованиям медицинских организаций в области практической информационной ценности, что выражается в различии приоритетов оцениваемых технологий [17], несоответствии содержательной части отчетов ОМТ требованиям медицинских организаций и большими временными рамками проведения отчетов ОМТ [5, 29]. Также национальными агентствами ОМТ практически не проводится оценка новых (инновационных) технологий и медицинских изделий (в том числе внутригрупповая оценка медицинских изделий различных производителей), что значительно снижает применимость результатов данных ОМТ в практике медицинских организаций. Более того, для возможности принятия обоснованных управленческих решений на уровне медицинских организаций, результаты отчетов ОМТ должны быть направлены на локальные особенности организации [21].

Еще одним доказательством необходимости проведения оценки медицинских технологий на госпитальном уровне является создание барьера, который способен ограничить использование неэффективных и даже опасных медицинских технологий в клинической практике [24]. Это может иметь место при ненадлежащей оценке клинической эффективности и безопасности внедряемых медицинских технологий, отсутствию прозрачного процесса принятия решений в медицинской организации, наличии завуалированного конфликта интересов или маркетингового давления.

В этой связи при открытии нового здания Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан (далее – Больница) в марте 2015 года было принято решение о создании отдела инновационного менеджмента, основными функциями которого являются 1) проведение клинико-экономического анализа целесообразности внедрения новых медицинских технологий в практику; 2) осуществление мониторинга и анализа эффективности применения медицинских технологий в практике; 3) формирование предложений по рациональному и эффективному использованию имеющейся в Больнице медицинской техники и оборудования.

Отдел инновационного менеджмента Больницы является одним из первых примеров внедрения и использования системы госпитальной ОМТ в практике

медицинских организаций Казахстана [30]. К настоящему моменту был опубликован только один опыт использования принципов госпитальной ОМТ в медицинской организации Казахстана. На базе 1-ой городской больницы (г. Астана) был создан временный комитет по ОМТ с включением клиницистов и менеджеров для возможности принятия решений о целесообразности внедрения и инвестирования в новые медицинские технологии [19].

Целью настоящего исследования явилось предоставление основных этапов развития отдела по госпитальной оценке медицинских технологий (ОМТ) и анализа эффективности использования результатов отчетов по госпитальной ОМТ для принятия обоснованных управленческих решений о целесообразности внедрения и использования новых медицинских технологий (инноваций) в практике Больницы.

Материалы и методы исследования.

Информация о деятельности и этапах развития отдела по госпитальной ОМТ была получена из внутренней документации Больницы и обсуждения с персоналом. Подробная информация о подготовленных отчетах по ОМТ и их влияние на принятие управленческих решений была получена от отдела по госпитальной ОМТ, администрации и в ходе обсуждения с различными структурными подразделениями Больницы. Предоставленные данные были проанализированы для подтверждения сопоставимости принятых управленческих решений о внедрении новых медицинских технологий в практику Больницы и рекомендациями проведенной ОМТ.

Данные, необходимые для оценки экономии затрат за счет отказа от внедрения неэффективных медицинских технологий и расчета сроков окупаемости инвестиций оцениваемых технологий, были получены из госпитальной информационной системы Больницы, отчетов структурных подразделений, и данных, предоставленных производителями и дистрибьюторами, по стоимости медицинского оборудования в Казахстане.

Справочная информация по основным подходам к внедрению и использованию системы госпитальной ОМТ в практике медицинской организации была получена из результатов Европейского исследовательского проекта AdHорНТА [27].

Результаты.

Организационные аспекты деятельности отдела по госпитальной ОМТ.

Для возможности определения наиболее приемлемой организационной модели был проанализирован международный опыт внедрения и использования различных типов структур в области госпитальной ОМТ [1]. В качестве базовой модели был выбран «Независимый отдел по госпитальной ОМТ (Stand-alone НВ-НТА unit)» согласно рекомендациям Европейского исследовательского проекта AdHорНТА, который объединил все последние достижения в области госпитальной оценки медицинских технологий и принципы надлежащего её внедрения и использования в практике [27, 28]. Отдел по госпитальной ОМТ Больницы состоит из четырех сотрудников, обладающих знаниями и навыками использования

стратегии систематического поиска доказательств в международных базах данных, анализа и обработки полученной информации, проведения клинико-экономического (фармакоэкономического) анализа, а также работы с клинико-затратными группами (КЗГ).

Основным инструментом работы отдела по госпитальной ОМТ является подготовка мини-отчетов по ОМТ (mini-HTA reports), наиболее часто используемых в мировой практике при проведении госпитальной ОМТ [17, 29]. В качестве основной модели был использован шаблон мини-отчета по госпитальной ОМТ согласно рекомендациям Европейского исследовательского проекта AdHopHTA [27]. Мини-отчет по ОМТ представляет собой короткую и структурированную оценку необходимых условий и последствий использования конкретной медицинской технологии в практике медицинской организации для определенной группы пациентов. Результаты данного отчета являются основой для принятия управленческих решений о целесообразности внедрения в практику медицинской организации новой технологии.

С целью регулирования отношений, связанных с внедрением и использованием в практике Больницы новых технологий (инноваций) отделом по госпитальной ОМТ в 2015 году было разработано и утверждено

«Руководство по внедрению новых технологий (инноваций)», которое включило в себя описание этапов подачи и рассмотрения заявок на применение новых технологий, принятия решения о целесообразности внедрения технологий в практику, порядка проведения подготовительных мероприятий и оценки эффективности внедрения и использования технологий в практике. Под новыми медицинскими технологиями понимаются оригинальные, заимствованные и/или модернизированные (усовершенствованные) медицинские технологии, впервые внедряемые в практику Больницы с учетом достижений современной науки и техники.

Каждая медицинская технология, предлагаемая к внедрению в практику Больницы, должна пройти клинико-экономическую оценку целесообразности её использования посредством создания стандартизированного мини-отчета по ОМТ, подготовка которого в среднем занимает 2-4 недели. Внедрение новых технологий в практику проводится в несколько этапов, занимающих в среднем 1-2 года от момента подачи заявки на внедрение. Схематичное описание процесса внедрения новых медицинских технологий (инноваций) в практику Больницы представлены в таблице 1 в виде алгоритма.

Таблица 1.

Основные этапы внедрения новых медицинских технологий (инноваций) в практику медицинской организации.

1 ЭТАП. Решение вопроса о целесообразности внедрения новой медицинской технологии в практику	
1 шаг	Отдел по госпитальной ОМТ – сбор заявок и предложений для внедрения новых МТ в практику от руководителей/сотрудников структурных подразделений МО, производителей, дистрибьюторов и т.д.
2 шаг	Отдел по госпитальной ОМТ – проведение оценки безопасности, клинической и экономической эффективности предлагаемой к внедрению новой МТ (мини-отчет по госпитальной ОМТ)
3 шаг	Высшее руководство МО – принятие управленческого решения о целесообразности внедрения новой МТ в практику на основании проведенной госпитальной ОМТ
4 шаг	Отдел по госпитальной ОМТ – включение новой МТ, при необходимости, в план обучения сотрудников МО, план закупа медицинского оборудования, программного обеспечения, ЛС/ИМН, план внедрения новых технологий
2 ЭТАП. Подготовка к внедрению новой медицинской технологии в практику	
1. Организация закупа необходимого медицинского оборудования, программного обеспечения, ЛС/ИМН ответственными структурными подразделениями МО	
2. Организация ответственными структурными подразделениями МО обучающих мероприятий (стажировки, мастер-классы, менторство) для лиц, внедряющих новую МТ в практику	
3. Отдел по госпитальной ОМТ – координация работы ответственных структурных подразделений МО	
3 ЭТАП. Внедрение и применение новой медицинской технологии в практике	
Ответственные исполнители внедряемой новой МТ – начало использования МТ, ежемесячная подача в отдел по госпитальной ОМТ информации о пациентах, которым была применена новая МТ	
4 ЭТАП. Мониторинг эффективности применения новой медицинской технологии в практике	
Отдел по госпитальной ОМТ – мониторинг и анализ эффективности использования новой МТ в практике в течение не менее одного года с момента внедрения (в некоторых случаях до 3-х лет); составление квартальных и годовых отчетов с включением анализа клинической и экономической эффективности внедренной МТ	
5 ЭТАП. Трансферт новых медицинских технологий в практическое здравоохранение	
Ответственные структурные подразделения МО: 1) инициация разработки новых или пересмотра действующих клинических протоколов диагностики и лечения, медицинского вмешательства, реабилитации, паллиативной помощи, утвержденных Министерством здравоохранения, с целью включения в них новых (внедренных) МТ; 2) проведение мероприятий по включению новых МТ в перечни возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования (ГОБМП/ОСМС); 3) организация обучающих мероприятий, семинаров, мастер-классов для сторонних медицинских организаций. Отдел по госпитальной ОМТ – координация работы ответственных структурных подразделений МО; формирование и направление соответствующих запросов в Министерство здравоохранения и его подведомственные организации.	

МО – медицинская организация; МТ – медицинская технология; ОМТ – оценка медицинских технологий; ЛС/ИМН – лекарственные средства/ изделия медицинского назначения.

Процесс проведения госпитальной ОМТ не должен ограничиваться только первичной оценкой клинико-экономической эффективности внедряемой новой медицинской технологии, необходимо проведение дальнейшего мониторинга эффективности внедрения. В связи с чем, в 2016 году отделом по госпитальной ОМТ была разработана специальная отчетная форма, включающая информацию о клинической и экономической эффективности внедренных медицинских технологий, которая была интегрирована с госпитальной информационной системой Больницы. Данная форма включает в себя основные клинические показатели и все затраты за один пролеченный случай, которые включают в себя затраты: 1) на пребывание пациента в стационаре (в т.ч. в ОАРИТ, палате пробуждения); 2) на использованные ЛС/ИМН; 3) на проведенные диагностические услуги (в т.ч. лабораторные), процедуры и манипуляции; 4) на амортизацию медицинского оборудования; 5) на оплату труда операционной бригады и другие расходы, связанные с использованием технологии.

Индикаторы клинической и экономической эффективности определяются индивидуально для каждой внедряемой технологии на основе международных рекомендаций и результатах внутренней оценки специалистами Больницы. Высокозатратные и высокотехнологичные медицинские технологии имеют приоритет для мониторинга.

Кроме того, отделом по госпитальной ОМТ ежегодно проводится анализ рентабельности медицинских технологий, применяемых в практике Больницы, с целью оптимизации расходов на лечение пациентов.

Дальнейшая деятельность отдела по госпитальной ОМТ была направлена на стандартизацию структуры отчетов по ОМТ. Классический мини-отчет по ОМТ не позволяет провести прямое сравнение нескольких медицинских технологий между собой, в связи с чем было принято решение об интеграции принципов Многокритериального анализа принятия решений (Multiple Criteria Decision Analysis, MCDA) в структуру мини-отчета по ОМТ. В исследованиях ряда авторов подтверждается практическая значимость использования принципов MCDA при оценке медицинских технологий и предполагается их дальнейшее развитие [8, 11, 15, 34].

MCDA позволяет находить оптимальное решение в условиях избыточного количества неупорядоченных аргументов для принятия решений; обеспечивает последовательный и воспроизводимый процесс принятия решений путем использования единого подхода; обеспечивает более прозрачный процесс принятия решений, т.к. на любом из уровней принятия решения внешним наблюдателям доступен набор используемых критериев и их значений [3, 31].

На основании рекомендаций Международного общества исследований в области фармакоэкономики и клинических исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) по использованию принципов MCDA в качестве инструмента в принятии обоснованных управленческих решений [20, 33] и анализа международного опыта была создана собственная модель принятия управленческих решений с

включением 5-ти стандартизированных критериев [2]: 1) Новизна / инновационность; 2) Сравнительная клиническая эффективность и безопасность; 3) Востребованность; 4) Экономическая эффективность; 5) Срок окупаемости инвестиций.

Включение принципов MCDA в структуру мини-отчета по ОМТ позволило: 1) проводить сравнительную оценку внедряемых новых медицинских технологий на основе стандартизированных критериев; 2) определять приоритетность внедрения оцениваемых новых медицинских технологий; 3) избежать влияния субъективных факторов на принятие управленческих решений в Больнице.

Совершенствование системы госпитальной ОМТ в Больнице является неотъемлемой частью стратегического развития и способствует повышению качества и безопасности оказываемой медицинской помощи, рациональному использованию кадровых и материальных ресурсов, эффективному инвестированию, а также повышению конкурентоспособности на внутреннем и внешнем рынках медицинских услуг.

Подготовка и результаты отчетов по госпитальной ОМТ.

За 4-х летний период с 2015 по 2018 годы отделом по госпитальной ОМТ Больницы было подготовлено 55 мини-отчетов по госпитальной ОМТ (16 в 2015 году, 23 в 2016 году, 12 в 2017 году и 4 в 2018 году).

Большинство оцениваемых медицинских технологий были связаны с медицинским оборудованием, приборами и инструментами (37/55). Категории вопросов, рассматриваемых в отчетах, представлены в таблице 2, а тематические области перечислены в таблице 3.

Таблица 2.

Категории оцененных медицинских технологий.

Категория	Количество отчетов
Проведение операций, манипуляций	20
Диагностика	18
Терапия	9
Мониторинг	3
Открытие новых структурных подразделений	2
Госпитальная информационная система	1
Нутритивная поддержка	1
Анестезиология	1
Итого	55

Таблица 3.

Тематические области оцененных медицинских технологий.

Область проведения ОМТ	Количество отчетов
Сердечно-сосудистые заболевания	10
Нейрохирургия	8
Интенсивная терапия	6
Урология и гинекология	5
Респираторные заболевания	4
Онкология	3
ЛОП	3
Эндоскопия	3
Ядерная медицина	2
Прочие	11
Итого	55

Семнадцать медицинских технологий (31%) не были рекомендованы к внедрению и применению в практике Больницы. Из них лицами, принимающими решения в Больнице, было отклонено внедрение 16-ти технологий (94%), что свидетельствует о высокой значимости результатов отчетов по госпитальной ОМТ в процессе принятия управленческих решений в Больнице. Отказ от внедрения указанных технологий позволил сэкономить порядка 287 290 000 тенге.

Из 38-ми рекомендованных к внедрению медицинских технологий 29 технологий (76%) были внедрены в практику Больницы в период с 2015 по 2018 годы, с использованием технологий была проведена диагностика и лечение 2 119 пациентов. Семь технологий (18%) были включены в План внедрения новых технологий на 2019-2020 годы. Решение по одной технологии было отложено из-за высокой стоимости необходимых инвестиций. Другая технология не была реализована из-за отсутствия подходящих пациентов.

Двенадцать из 29 внедренных медицинских технологий не требовали дополнительных инвестиций. Для остальных 17 внедренных технологий срок окупаемости инвестиций составляет не более 3 лет для восьми и менее 5 лет для семи технологий. Только две технологии имеют срок окупаемости инвестиций более 10 лет. Данный факт характеризует внедрение новых технологий как эффективную стратегию для инвестиций и рационального использования ресурсов Больницы.

Следует отметить, что при высокой клинической эффективности пяти внедренных технологий имел место отрицательный финансовый результат ввиду несовершенства государственной системы возмещения затрат за миниинвазивные и симультанные (гибридные) технологии. Однако, внедрение данных технологий не требовало дополнительных инвестиций.

Обсуждение

Независимый отдел по госпитальной ОМТ, который является наиболее сложной организационной структурой госпитальной ОМТ, обладает несколькими преимуществами со стороны глубины, высокого качества и строгости проведения процесса ОМТ [9, 23]. Тот факт, что отдел ОМТ работает в партнерстве со всеми заинтересованными сторонами в области медицинских технологий, и его относительная независимость от медицинского и управленческого персонала медицинской организации, также подчеркиваются как преимущества такого типа структуры.

До создания отдела по госпитальной ОМТ управленческие решения в Больнице о выборе медицинских технологий для внедрения не принимались на основе систематической оценки клинической и экономической эффективности. Имел место риск, что предложения от харизматичных и настойчивых заявителей могут быть поддержаны с большей вероятностью. Существующая система, предоставляющая объективную оценку предложений по внедрению медицинских технологий, создает более прочную основу для принятия обоснованных управленческих решений. Опыт отдела по госпитальной ОМТ Больницы был аналогичен опыту использования системы госпитальной ОМТ в других странах, например, в Аргентине, Австралии, Канаде и Франции [6, 7, 16, 22,

26]. Решения, принятые в отношении большинства оцененных технологий, соответствовали выводам и рекомендациям отчетов ОМТ. Тем не менее, результаты госпитальной ОМТ являются только одним из нескольких факторов, влияющих на принятие решений, в связи, с чем различия во мнениях администрации и медицинского персонала и рекомендациях отчетов ОМТ могут привести к различным результатам.

Результаты собственного опыта внедрения и использования системы госпитальной ОМТ подтверждают международные данные, что затраты на создание и функционирование отдела по госпитальной ОМТ были более чем компенсированы за счет продемонстрированной экономии при отказе от внедрения неэффективных (недоказанных) технологий и рационального распределения ресурсов Больницы.

Следует отметить, что деятельность отдела по госпитальной ОМТ оказала значительное влияние на принятие управленческих решений, более 90% из которых соответствовали как положительным, так и отрицательным рекомендациям согласно проведенной ОМТ. Одна медицинская технология в области нейрохирургии была включена в План закупок медицинского оборудования на 2018 год, хотя рекомендация проведенной ОМТ была отрицательной. Данная технология была оценена как технология с низким приоритетом к внедрению, закуп необходимого оборудования для которой может быть проведен только при наличии достаточных финансовых возможностей Больницы. Две медицинские технологии, которые были рекомендованы отделом по госпитальной ОМТ, не были внедрены. В первом случае решение было отложено из-за необходимости высоких инвестиционных затрат, которые в настоящее время не могут быть реализованы Больницей. Во втором случае, к настоящему моменту в Больнице не было подходящих пациентов для применения технологии. Данная технология не требует дополнительных инвестиций и может быть внедрена немедленно при необходимости.

Ограничения данного исследования включают в себя отсутствие информации о деталях некоторых из управленческих решений, принятых по рекомендациям проведенной ОМТ, а также отсутствие данных о более длительном периоде оценки соответствующих показателей после внедрения новых медицинских технологий в практику Больницы.

Выводы

Деятельность независимого отдела по госпитальной ОМТ в Больнице Медицинского центра УДП РК позволила создать основу для принятия обоснованных управленческих решений о целесообразности внедрения и использования в практике различных медицинских технологий; определения ключевых направлений стратегического и инновационного развития медицинской организации; и улучшения больничного менеджмента.

Отказ от внедрения клинически и/или экономически неэффективных медицинских технологий позволил оптимизировать финансовые расходы Больницы и обеспечить эффективное инвестирование и рациональное использование человеческих и материальных ресурсов.

Литература:

1. Авдеев А.В., Каптагаева А.К., Табаров А.Б., Шаназаров Н.А., Ахетов А.А. Эффективность внедрения и использования системы госпитальной оценки медицинских технологий: обзор международного опыта // Наука и Здравоохранение. 2018. 6 (Т.20). С. 7-16.
2. Авдеев А.В., Табаров А.Б., Каптагаева А.К., Макалкина Л.Г. Многокритериальный анализ принятия решений (MCDA) в области госпитальной оценки медицинских технологий // Вестник КазНМУ. 2017. 4. С.310-314.
3. Федяева В.К., Омельяновский В.В., Реброва О.Ю. Многокритериальный анализ как инструмент поддержки принятия решений: обзор методов и возможностей их применения в оценке технологий здравоохранения // Медицинские технологии: оценка и выбор, 2014, 2: 30-35.
4. Almadiyeva A., Tabarov A., Kostyuk A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of combination therapy with interferon (pegylated or nonpegylated) and ribavirin compared with interferon monotherapy (pegylated or nonpegylated) for the treatment of chronic hepatitis C in adult patients // Centre of standardization, Republican Centre for Health Development, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Astana, March 2013, p. 72.
5. Cicchetti A., Marchetti M., Dibidino R., Corio M., on behalf of HTAi's Hospital Based Sub Interest Group: Hospital based HTA // Hospital based health technology assessment. World-wide survey. URL: <https://htai.org/wp-content/uploads/2018/02/HospitalBasedHTAISGSurveyReport.pdf> (дата обращения 24.03.2019 г.)
6. Bodeau-Livines F., Simon .E., Montagnier-Petrissans C., Joel M.E., Fery Lemonnier E. Impact of CEDiT recommendations: an example of health technology assessment in a hospital network // Int J Technol Assess Health Care. 2006, 22:161–168.
7. Demerdjian G. A 10-year hospital-based health technology assessment program in a public hospital in Argentina // Int J Technol Assess Health Care. 2015; 31:103-110.
8. Diaby V., Goeree R. How to use multi-criteria decision analysis methods for reimbursement decision-making in healthcare: a step-by-step guide // Exp. Rev. Pharmacoeconom. Outcomes Res. 14 (1) (2014) 81–99.
9. Gagnon M.P., Abdeljelil A.B., Desmartis M., Légaré F., Ouimet M., Gagnon J., St-Pierre M., Rhainds M., Coulombe M. Opportunities to Promote Efficiency in Hospital Decision-Making Through the Use of Health Technology Assessment // Canadian Health Services Research Foundation: Ottawa; 2011, 28 p. URL: <https://www.cfhi-fccsa.ca/sf-docs/default-source/commissioned-research-reports/Gagnon-Dec2011-EN.pdf?sfvrsn=0> (дата обращения 24.03.2019 г.).
10. Gizatullina A., Muhametkaliev S. Coronary stents (bare metal versus drug eluting) in patients with STEMI: review of clinical and economic effectiveness // Centre of standardization, Republican Centre for Health Development, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Astana, March 2013, p. 44.
11. Gurtner S. Making the right decisions about new technologies: a perspective on criteria and preferences in hospitals // Health Care Manage. Rev. 39 (3) (2014 Sep) 245–254.
12. Hailey D, Tabarov A. FISH and other cytogenetic methods in early prenatal diagnosis // Centre of standardization, Republican Centre for Health Development, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Astana, March 2013, p. 32.
13. Health technology assessment // Int J Technol Assess Health Care, 2009, 25 Suppl 1, p.10.
14. International HTA Glossary definition, Health Technology Assessment international. URL: <http://htaglossary.net/health+technology+assessment+%28HTA%29> (дата обращения 24.03.2019 г.).
15. Ivlev I., Kneppo P., Bartak M. Multicriteria decision analysis: a multifaceted approach to medical equipment management // Technol. Econ. Develop. Econ. 20 (3) (2014) 576–589
16. Ju H., Hewson K. Health technology assessment and evidence-based policy making: Queensland Department of Health experience // Int J Technol Assess Health Care. 2014; 30:595-600.
17. Kidholm K., Ehlers L., Korsbek L., Kjaerby R., Beck M. Assessment of the quality of mini-HTA // Int J Technol Assess Health Care. 2009 Jan;25 (1):42-8. Doi: 10.1017/S0266462309090060.
18. Kosherbayeva L., Hailey D. Bilateral and unilateral cochlear implantation in children // Centre of standardization, Republican Centre for Health Development, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Astana, March 2013, p.47.
19. Kosherbayeva L., Hailey D., Kurakbaev K., Tsoy A., Zhuzghanov O., Donbay A., Kumar A., Nadyrov K. Implementation of health technology assessment work in a hospital in Kazakhstan // Int J Technol Assess Health Care. 2016; 32 (1-2): 78-80. Doi: 10.1017/S0266462316000076.
20. Marsh K., Jzerman M., Thokala P., Baltussen R., Boysen M., Kaló Z., Lönngren T., Musse F., Peacock S., Watkins J., Devlin N. ISPOR Task Force. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force // Value Health. 2016 Mar-Apr; 19(2):125-37. doi: 10.1016/j.jval.2015.12.016.
21. Martin J. Evidence in Context: Hospital-based HTA adds significantly to Arms-Length HTA in Canada. Panel Session - "Same, same but different: HTA in and for Hospital at Health Technology Assessment International" // HTAi 11th Annual Meeting Abstract Volume, Washington. 2014, 189:14.
22. McGregor M. The Impact of Reports of the Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre // Montreal (Canada): Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC); 2012 Sep 13. Report no. 65. 35 p.
23. Mitchell M.D., Williams K., Brennan P.J., Umscheid C.A. Integrating local data into hospital-based healthcare technology assessment: two case studies // Int J Technol Assess Health Care 2010, 26:294–300. Doi: 10.1017/S0266462310000334.
24. Nielsen C.P., Funch T.M., Kristensen F.B. Health technology assessment: research trends and future priorities in Europe // J Health Serv Res Policy. 2011;16 Suppl 2:6-15.
25. P101928. Health Sector Technology Transfer and Institutional Reform // Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, World Bank. Approval Date: January 15, 2008. Closing Date: June 30, 2017. URL: <http://projects.worldbank.org/P101928/health-sector->

technology-transfer-institutional-reform?lang=en&tab=overview (дата обращения 24.03.2019 г.).

26. Poulin P., Austen L., Kortbeek J.B., Lafreniere R. New technologies and surgical innovation: five years of a local health technology assessment program in a surgical department // *Surg Innov* 2012, 19: 187–199. Doi: 10.1177/1553350611421916.

27. Sampietro-Colom L., Lach K., Cicchetti A., Kidholm K., Pasternack I., Fure B., Rosenmöller M., Wild C., Kahveci R., Wasserfallen J.B., Kiiwet R.A., et al. The AdHopHTA handbook: a handbook of hospital-based Health Technology Assessment (HB-HTA) // Public deliverable; The AdHopHTA Project (FP7/2007-13 grant agreement nr 305018); 2015. URL: <http://www.adhophta.eu/handbook> (дата обращения 24.03.2019 г.).

28. Sampietro-Colom L., Lach K., Pasternack I., Wasserfallen J.B., Cicchetti A., Marchetti M., Kidholm K., Arentz-Hansen H., Rosenmöller M., Wild C., Kahveci R., Ulst M. Guiding principles for good practices in Hospital-based Health Technology Assessment units // *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;31(6):457-65. Doi: 10.1017/S0266462315000732.

29. Sampietro-Colom L., Morilla-Bachs I., Gutierrez-Moreno S., Gallo P. Development and test of a decision support tool for hospital health technology assessment // *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Oct;28(4):460-5. Doi: 10.1017/S0266462312000487.

30. Sharip B., Tabarov A., Avdeyev A., Kaptagayeva A., Zhanabekova L., Gizatullina A. Implementation of Hospital-based Health Technology Assessment in the Republic of Kazakhstan (2 years' experience) // ISPOR 22nd Annual International Meeting Research Abstracts. Value in Health, Volume 20 Issue 5 May 2017, A24-A25.

31. Sussex J., Rollet P., Garau M., Schmitt C., Kent A., Hutchings A. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines // *Value Health*. 2013 Dec; 16(8): 1163–9.

32. Tabarov A.B., Altynova S.K., Hailey D. The efficacy and safety of early initiation of dialysis versus late-onset patients with end-stage renal failure // Centre of standardization, Republican Centre for Health Development, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Astana, March 2013, p. 34.

33. Thokala P., Devlin N., Marsh K., Baltussen R., Boysen M., Kalo Z., Longrenn T., Mussen F., Peacock S., Watkins J., Ijzerman M. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force // *Value Health*. 2016 Jan; 19(1): 1-13. doi: 10.1016/j.jval.2015.12.003.

34. Thokala P., Duenas A. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment // *Value Health* 15 (8) (2012 Dec) 1172–1181.

References:

1. Avdeyev A.V., Kaptagayeva A.K., Tabarov A.B., Shanazarov N.A., Akhetov A.A. Effektivnost' vnedreniya i ispol'zovaniya sistemy gospital'noi otsenki meditsinskih tekhnologii: obzor mezhdunarodnogo opyta [Effectiveness of implementation and using the Hospital-based Health Technology Assessment system: review of international experience]. *Nauka i Zdravookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2018, (Vol.20) 6, pp. 7-16. [in Russian].

2. Fedyaeva V.K., Omelyanovsky V.V., Rebrova O.Yu. Mnogokriterial'nyi analiz prinyatiya reshenii (MCDA) v oblasti gospital'noi otsenki meditsinskih tekhnologii [Multi-Criteria Decision Analysis as a Tool to Support Decision Making: a Review of its Methods and Their Applicability to Health Technology Assessment. *Vestnik. KazNMU* [Bulletin of the KazNMU], 2014, 2: 30-35. [in Russian]

3. Avdeyev A., Tabarov A., Kaptagayeva A., Makalkina L. Mnogokriterial'nyi analiz kak instrument podderzhki prinyatiya reshenii: obzor metodov i vozmozhnostei ikh primeneniya v otsenke tekhnologii zdavookhraneniya [Multiple criteria decision analysis (MCDA) in the field of Hospital-based Health Technology Assessment]. *Meditsinskie tekhnologii: otsenka i vybor* [Medical Technologies Assessment and Choice]. 2017. №4, pp. 310-314. [in Russian]

4. Almadiyeva A., Tabarov A., Kostyuk A. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of combination therapy with interferon (pegylated or nonpegylated) and ribavirin compared with interferon monotherapy (pegylated or nonpegylated) for the treatment of chronic hepatitis C in adult patients. *Centre of standardization, Republican Centre for Health Development, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan*. Astana, March 2013, p. 72.

5. Cicchetti A., Marchetti M., Dibidino R., Corio M., on behalf of HTAI's Hospital Based Sub Interest Group: Hospital based HTA. *Hospital based health technology assessment. World-wide survey*. URL: <https://htai.org/wp-content/uploads/2018/02/HospitalBasedHTAISGSurveyReport.pdf> (дата обращения 24.03.2019 г.)

6. Bodeau-Livinec F., Simon E., Montagnier-Petrissans C., Joel M.E., Fery Lemonnier E. Impact of CEDIT recommendations: an example of health technology assessment in a hospital network. *Int J Technol Assess Health Care*. 2006, 22:161–168.

7. Demerdjian G. A 10-year hospital-based health technology assessment program in a public hospital in Argentina. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015; 31:103-110.

8. Diaby V., Goeree R. How to use multi-criteria decision analysis methods for reimbursement decision-making in healthcare: a step-by-step guide. *Exp. Rev. Pharmacoeconom. Outcomes Res*. 14 (1) (2014) 81–99.

9. Gagnon M.P., Abdeljelil A.B., Desmarts M., Légaré F., Ouimet M., Gagnon J., St-Pierre M., Rhains M., Coulombe M. Opportunities to Promote Efficiency in Hospital Decision-Making Through the Use of Health Technology Assessment. *Canadian Health Services Research Foundation: Ottawa*; 2011, 28 p. URL: <https://www.cfhi-fcass.ca/sf-docs/default-source/commissioned-research-reports/Gagnon-Dec2011-EN.pdf?sfvrsn=0> (дата обращения 24.03.2019 г.).

10. Gizatullina A., Muhametkaliev S. Coronary stents (bare metal versus drug eluting) in patients with STEMI: review of clinical and economic effectiveness. Centre of standardization, Republican Centre for Health Development, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Astana, March 2013, p. 44.

11. Gurtner S. Making the right decisions about new technologies: a perspective on criteria and preferences in hospitals. *Health Care Manage. Rev*. 2014. 39(3). 245–254.

12. Hailey D, Tabarov A. FISH and other cytogenetic methods in early prenatal diagnosis. Centre of standardization, Republican Centre for Health

Development, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Astana, March 2013, p. 32.

13. Health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*, 2009, 25 Suppl 1, p.10.

14. International HTA Glossary definition, Health Technology Assessment international. URL: <http://htaglossary.net/health+technology+assessment+%28HTA%29> (accessed: 24.03.2019 г.).

15. Ivlev I., Kneppo P., Bartak M. Multicriteria decision analysis: a multifaceted approach to medical equipment management. *Technol. Econ. Develop. Econ.* 20 (3) (2014) 576–589

16. Ju H., Hewson K. Health technology assessment and evidence-based policy making: Queensland Department of Health experience. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014; 30:595-600.

17. Kidholm K., Ehlers L., Korsbek L., Kjaerby R., Beck M. Assessment of the quality of mini-HTA. *Int J Technol Assess Health Care*. 2009 Jan;25 (1):42-8. Doi: 10.1017/S0266462309090060.

18. Koshbayeva L., Hailey D. Bilateral and unilateral cochlear implantation in children. Centre of standardization, Republican Centre for Health Development, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Astana, March 2013, p. 47.

19. Koshbayeva L., Hailey D., Kurakbaev K., Tsoy A., Zhuzhanov O., Donbay A., Kumar A., Nadyrov K. Implementation of health technology assessment work in a hospital in Kazakhstan. *Int J Technol Assess Health Care*. 2016; 32 (1-2): 78-80. Doi: 10.1017/S0266462316000076.

20. Marsh K., Ijzerman M., Thokala P., Baltussen R., Boysen M., Kaló Z., Lönngren T., Mussen F., Peacock S., Watkins J., Devlin N. ISPOR Task Force. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2016 Mar-Apr;19(2):125-37. doi: 10.1016/j.jval.2015.12.016.

21. Martin J. Evidence in Context: Hospital-based HTA adds significantly to Arms-Length HTA in Canada. Panel Session - "Same, same but different: HTA in and for Hospital at Health Technology Assessment International". HTAi 11th Annual Meeting Abstract Volume, Washington. 2014, 189:14.

22. McGregor M. The Impact of Reports of the Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre. Montreal (Canada): Technology Assessment Unit (TAU) of the McGill University Health Centre (MUHC); 2012 Sep 13. Report no. 65. 35 p.

23. Mitchell M.D., Williams K., Brennan P.J., Umscheid C.A. Integrating local data into hospital-based healthcare technology assessment: two case studies. *Int J Technol Assess Health Care* 2010, 26:294–300. Doi: 10.1017/S0266462310000334.

24. Nielsen C.P., Funch T.M., Kristensen F.B. Health technology assessment: research trends and future priorities in Europe. *J Health Serv Res Policy*. 2011;16 Suppl 2:6-15.

25. P101928. Health Sector Technology Transfer and Institutional Reform. Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan, World Bank. Approval Date: January 15, 2008. Closing Date: June 30, 2017. URL: <http://projects.worldbank.org/P101928/health-sector-technology-transfer-institutional-reform?lang=en&tab=overview> (accessed:24.03.2019 г.).

26. Poulin P., Austen L., Kortbeek J.B., Lafreniere R. New technologies and surgical innovation: five years of a local health technology assessment program in a surgical department. *Surg Innov*. 2012, 19: 187–199. Doi: 10.1177/1553350611421916.

27. Sampietro-Colom L., Lach K., Cicchetti A., Kidholm K., Pasternack I., Fure B., Rosenmüller M., Wild C., Kahveci R., Wasserfallen J.B., Kiivet R.A., et al. The AdHopHTA handbook: a handbook of hospital based Health Technology Assessment (HB-HTA). Public deliverable; The AdHopHTA Project (FP7/2007 -13 grant agreement nr 305018); 2015. URL: <http://www.adhophta.eu/handbook> (accessed: 24.03.2019 г.).

28. Sampietro-Colom L., Lach K., Pasternack I., Wasserfallen J.B., Cicchetti A., Marchetti M., Kidholm K., Arentz-Hansen H., Rosenmüller M., Wild C., Kahveci R., Ulst M. Guiding principles for good practices in Hospital-based Health Technology Assessment units. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;31(6):457-65. Doi: 10.1017/S0266462315000732.

29. Sampietro-Colom L., Morilla-Bachs I., Gutierrez-Moreno S., Gallo P. Development and test of a decision support tool for hospital health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012 Oct;28(4):460-5. Doi: 10.1017/S0266462312000487.

30. Sharip B., Tabarov A., Avdeyev A., Kaptagayeva A., Zhanabekova L., Gizatullina A. Implementation of Hospital-based Health Technology Assessment in the Republic of Kazakhstan (2 years' experience). ISPOR 22nd Annual International Meeting Research Abstracts. Value in Health, Volume 20 Issue 5 May 2017, A24-A25.

31. Sussex J., Rollet P., Garau M., Schmitt C., Kent A., Hutchings A. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines. *Value Health*. 2013 Dec; 16(8): 1163–9.

32. Tabarov A.B., Altynova S.K., Hailey D. The efficacy and safety of early initiation of dialysis versus late-onset patients with end-stage renal failure. Centre of standardization, Republican Centre for Health Development, Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan. Astana, March 2013, p. 34.

33. Thokala P., Devlin N., Marsh K., Baltussen R., Boysen M., Kalo Z., Longrenn T., Mussen F., Peacock S., Watkins J., Ijzerman M. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2016 Jan; 19(1): 1-13. doi: 10.1016/j.jval.2015.12.003.

34. Thokala P., Duenas A. Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. *Value Health*. 15 (8) (2012 Dec) 1172–1181.

Контактная информация:

Авдеев Андрей Владиславович - магистр медицинских наук, начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан».

Почтовый адрес: г. Астана, район Есиль, ул. Е495 №2.

E-mail: avdeyev.andrey@yahoo.com

Телефон: Моб.: +7-747-311-73-35; Раб.: +7-7172-70-79-58

Получена: 25 ноября 2018 / Принята: 17 января 2019 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 556.02+615.256.5

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОТ ВНЕДРЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В СОЦИАЛЬНОМ КОНТЕКСТЕ

Шолпан Б. Чегедекова ¹,
Зайтуна А. Хисметова ¹,
Кен Иноуэ ², <http://orcid.org/0000-0002-0710-481X>

¹ НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан;

² Департамент общественного здравоохранения, Высшая школа медицины, Университет Гумма, г. Маэбаси, Япония.

Резюме

Введение: Определяя проблему бесплодия в качестве первостепенной задачи для воспроизводства здорового поколения, государство ежегодно выделяет большой объем бюджетных средств на создание оптимальных условий для ее решения, в частности через внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). В отличие от других программ, социальные выгоды от внедрения ВРТ по сравнению с другими направлениями, возможно, ощутить только в долгосрочной перспективе.

Цель исследования: Определить социально-экономическую эффективность от внедрения программ ВРТ в Казахстане, финансируемых за счет государственного бюджета.

Материалы и методы исследования: Исследование было выстроено в два этапа: (1) анализ текущей ситуации по оказанным услугам ВРТ в РК, за счет государственного бюджета за период 2010-2017 годы; с последующим (2) расчетом экономической эффективности в прогнозном аспекте. Использовалась интегрированная модель оценки эффективности: 1) экономической, направленной на определение суммы прибыли проекта от налоговых и других видов отчислений в государственный бюджет; 2) финансовой, через определение периода окупаемости проекта; и 3) бюджетной, путем изучения превышения суммы бюджетных доходов от проекта над бюджетными расходами, затраченными на реализацию. Материалами исследования послужили оперативные данные Комитета статистики Министерства национальной экономики и Министерства здравоохранения Республики Казахстан за последние 10 лет (2007-2017 годы).

Результаты: В среднем минимальный расход, который государство несет на рождение одного ребенка с применением ВРТ (затраты на медицинские процедуры и обеспечение минимальных потребностей жизнедеятельности каждого рожденного ребенка) будет составлять в среднем до 17 029 644,35±117 218,31 тенге. Для возмещения затраченных сумм государством на 1 жителя страны, рожденного с применением репродуктивных технологий, необходимо в среднем 13,04±0,24 лет для восполнения данных расходов в государственную казну.

Заключение: Появление новых членов общества по программе ВРТ приносит большую экономическую выгоду за счет будущих налоговых поступлений в государственный бюджет, превышающие расходы страны в 57 раз.

Ключевые слова: *эффективность программ, вспомогательные репродуктивные технологии, государственное финансирование.*

Summary

ECONOMIC EFFICIENCY OF IMPLANTATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN A SOCIAL CONTEXT

Sholpan B. Chegedekova ¹,
Zaituna A. Khismetova ¹
Ken Inoue ², <http://orcid.org/0000-0002-0710-481X>

¹ NP JSC «Semey medical university», Semey city, Republic of Kazakhstan

² Department of Public Health, Graduate School of Medicine, Gunma University, Maebashi city, Japan

Introduction: Defining the problem of infertility as a primary task for the reproduction of a healthy generation, the state annually allocates a large amount of budget funds to create optimal conditions for its solution, in particular through the introduction of assisted reproductive technologies (ART). Unlike other programs, social benefits from the introduction of ART in comparison with other areas can only be felt in the long term.

Aim: To determine the socio-economic efficiency of the implementation of ART programs in Kazakhstan, funded by the state budget.

Materials and methods: The study was built in two stages: (1) analysis of the current situation on the services to ART in the Republic of Kazakhstan, at the expense of the state budget for the period 2010-2017; with the subsequent (2) calculation of economic efficiency in a prognostic aspect. An integrated model for evaluating the effectiveness was conducted using: 1) economic assessment, which was aimed at determining the amount of project profits from tax and other types of contributions to the state budget; 2) financial assessment to determine the payback period of the project; and 3) budget assessment conducted by determining the excess of the amount of budget revenues from the project over budget expenditures spent on its implementation. The materials of the study were the operational data of the Committee of Statistics of the Ministry of National Economy and the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for the last 10 years (2007-2017).

Results: On average, the minimum expenses incurred by the state for the birth of one child using ART (the cost of medical procedures and the minimum life requirements of each child born) will be on average up to 17,029,644.35±117,218.31 tenge. For reimbursement of the amount spent by the state per 1 resident of the country born with the use of reproductive technologies, an average of 13.04 ± 0.24 years is required to replenish these expenses to the state treasury.

Conclusion: The birth of new members of the society under the ART program brings great economic benefits from future tax revenues to the state budget, exceeding the cost of the country 57 times.

Keywords: program effectiveness, assisted reproductive technology, government funding.

Түйіндеме

ӘЛЕУМЕТТІК КОНТЕКСТЕ ҚОСАЛҚЫ РЕПРОДУКТИВТІК ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫ ЕНГІЗУДЕН ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІК

Шолпан Б. Чегедекова ¹,

Зайтуна А. Хисметова ¹,

Кен Иноуе ², <http://orcid.org/0000-0002-0710-481X>

¹ КеАҚ Семей медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

¹ Қоғамдық денсаулық сақтау департаменті, Медицинаның жоғарғы мектебі, Гумма университеті, Маэбаси қ., Жапония

Кіріспе: Бедеулік мәселесін дені сау ұрпақтың өсіп-өнуі үшін аса маңызды мәселесі ретінде қарастыра отырып, оны шешудің оңтайлы жағдайларын, атап айтқанда, қосалқы репродуктивті технологияларды (ҚРТ) енгізу арқылы құруға мемлекет жыл сайын бюджет қаражатының елеулі көлемін бөліп отырады. Басқа бағдарламалардан айырмашылығы, ҚРТ-ды енгізудің басқа бағыттармен салыстырғандағы әлеуметтік тиімділігін тек ұзақ мерзімдегі келешекте сезіну мүмкін.

Зерттеу мақсаты: Қазақстанда мемлекеттік бюджет есебінен қаржыландырылатын ҚРТ бағдарламаларын енгізудің әлеуметтік-экономикалық тиімділігін анықтау.

Материалдар мен зерттеу әдістері: Зерттеу екі кезеңде жүргізілді: (1) Қазақстан Республикасында 2010-2017 жылдарға арналған мемлекеттік бюджет қаражаты есебінен АРТ-ға көрсетілген қызметтер бойынша ағымдағы жағдайды талдау; (2) болжау аспектісінде экономикалық тиімділікті есептеу. Зерттеу: 1) мемлекеттік бюджетке салық және басқа да аударым түрлерінен түскен жоба пайдасының сомасын анықтауға бағытталған экономикалық; 2) жоба өтелімділігі кезеңін анықтау арқылы қаржылық және 3) жобаны іске асыруға жұмсалған бюджет шығындарынан бюджет кірістері сомасының артуын зерделеу арқылы бюджеттік тиімділікті бағалаудың біріктірілген үлгісін қолдана отырып жүргізілді. Зерттеу материалдары ретінде соңғы 10 жыл (2007-2017 жылдар) ішіндегі Қазақстан Республикасының Ұлттық экономика министрлігінің Статистика комитеті мен Денсаулық сақтау министрлігінің жедел мәлеметтері қолданылды.

Нәтижелер: Орта есеппен, бір баланы АРТ-ні пайдалану үшін мемлекеттің келтірген ең аз шығындары (медицина рәсімдерінің құны және туылған әрбір баланың өмір сүруінің ең төменгі деңгейін қамтамасыз ету) орта есеппен 17 209 644,35 ± 117,218,31 теңгені құрайды. Елдің 1 тұрғынына мемлекет тарапынан жұмсалатын шығын сомасын қайтару үшін, осы шығын сомасын мемлекеттік қазынаға толтыруға репродуктивті технологияларды қолдана отырып туылғанға орташа есеппен 13,04±0,24 жыл қажет.

Қорытынды: ҚРТ бағдарламасы бойынша қоғамның жаңа мүшелерінің пайда болуы ел шығындарынан 57 есе асатын мемлекеттік бюджетке келешектегі салық түсімдері есебінен үлкен пайда әкеледі.

Түйінді сөздер: бағдарламалар тиімділігі, қосалқы репродуктивті технологиялар, мемлекеттік қаржыландыру.

Библиографическая ссылка:

- Чегедекова Ш.Б., Хисметова З.А., Кен Иноуе Экономическая эффективность от внедрения вспомогательных репродуктивных технологий в социальном контексте // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21).С. 108-115.
- Chegedekova Sh.B., Khismetova Z.A., Ken Inoue Economic efficiency of implantation of assisted reproductive technologies in a social context // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 108-115.
- Чегедекова Ш.Б., Хисметова З.А., Кен Иноуе Элеуметтік контексте қосалқы репродуктивтік технологияларды енгізуден экономикалық тиімділік // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 108-115.

Введение

В качестве одной из актуальных проблем общественность Казахстана определяет недостаточные темпы воспроизводства здорового поколения, учитывая критический порог частоты бесплодия, составляющий сегодня в среднем 15% от общего числа супружеских пар репродуктивного возраста в стране (8 528 бесплодных пар в 2017 год), и по данным ВОЗ является критическим порогом, который переходят многие страны постсоветского пространства [3,9,10,11,14]. Отсутствие тенденции к снижению бесплодия в стране (ежегодно значение варьирует от 14-16%), наряду с возникшим в 90-х годах резким спадом рождаемости, не позволило до сих пор выровнять коэффициент фертильности в стране (с 3.4 в 1989 году до 2.7 в 2017 году) не смотря на активную работу специалистов отрасли [7]. Возникшая ситуация, характерная не только для Казахстана, и по мнению экспертов ВОЗ к 2050 году она приведет к сокращению количества детей до 15 лет на 40 % и более, и потенциально к росту удельного веса пожилых в стране (несмотря на то, что средний возраст в РК составляет 31,8 лет), и как следствие к значительному уменьшению рабочей силы [8,12].

Проблемы реализации индивидуальных репродуктивных возможностей в Казахстане сегодня выдвинуты на уровень общества, и возведены в рамки государственной важности. Правительство страны приняло позицию развитых государств, предполагающая повышение рождаемости через внедрение финансовых механизмов и институциональной поддержки. С 2010 года в стране введена государственная программа лечения пациентов с бесплодием, покрывающая 12-13% всех услуг ежегодно и охватившая сегодня более 4,5 тысяч проведенных циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Несмотря на то, что эффективность от внедрения ВРТ по сравнению с проводимыми реформами в других направлениях не так показательна (благоприятное родоразрешение только в 30% всех случаев), государство ежегодно увеличивает выделение объема финансовых средств на внедрение данных технологий (за 8 лет показатель вырос в 9 раз). В то же время, значительные расходы, которые тратит государство на появление новых членов общества, в долгосрочной перспективе идеологически призваны приносить большую социальную выгоду для страны. По мнению медицинского сообщества, затраты государства на ребенка, в десятки раз ниже, чем будущие налоговые поступления в государственный бюджет от участия этих детей в трудовой деятельности [1,2].

Изучение экономической эффективности от внедрения ВРТ для общества Казахстана в социальном контексте с применением прогнозных инструментов

ранее научным сообществом страны не проводилось, что и предопределило цель данного исследования.

Методы. Исследование было выстроено в два этапа: (1) анализ текущей ситуации по оказанным услугам ВРТ в РК, за счет государственного бюджета за период 2010-2017 годы; с последующим (2) расчетом экономической эффективности в прогнозном аспекте. Для проведения качественного анализа на первом этапе, были определены критерии, в соответствии с которыми осуществлялся сбор показателей: ресурсные (стоимость 1-ой процедуры ВРТ; доля государственных средств выделенных на ВРТ, в рамках общих средств; количество репродуктивных центров/ организаций); процесса (количество циклов ВРТ, структура ВРТ (популярность), частота многоплодия, эффективность подсадов эмбрионов) и результативности (доля наступившей беременности и рождаемости). При расчете эффективности внедрения ВРТ применялись страновые экономические показатели (покупательская способность, минимальная заработная плата, коэффициент инфляции и др.).

Экономический анализ (второй этап) проводился с использованием интегрированной модели оценки эффективности проекта (внедрение услуг ВРТ):

- 1) экономической, с помощью расчета добавленной стоимости, направленной на определение суммы прибыли проекта от налоговых и других видов отчислений в государственный бюджет (D_i);
- 2) финансовой, через определение периода окупаемости проекта (PP_i);
- 3) бюджетной, путем изучения превышения суммы бюджетных доходов от проекта над бюджетными расходами, затраченными на реализацию проекта (основными и косвенными) (B_i).

Учитывая, что первые результаты от внедрения услуг ВРТ возможно оценить только в долгосрочной перспективе, в исследовании использовались прогнозные данные, для получения которых по ряду статических показателей применялась вероятностно-статическая модель восстановления зависимости (Алгоритм Левенберга-Марквардта), позволяющая построить изучаемые динамические ряды, исходя из заданного временного ряда на перспективу, на основе объективных данных [3]. Для соблюдения закономерности «динамика, характерная в прошлом (внутри ряда динамики), сохраняется и в будущем» была проведена экстраполяция динамических рядов с применением метода экспоненциального сглаживания. С целью достижения максимального правдоподобия результатов была проведена параметрическая оценка точности прогноза (Mean absolute error (MAE), Mean Absolute Percentage Error (MAPE)) и определены доверительные границы к каждому значению.

Оценка эффективности проводилась с использованием выработанных формул к каждой модели:

$$\text{экономическая: } D_t = I_r P_t * TD,$$

где,

$I_r P_t$ – средний уровень заработной платы в t-год;

TD – ставка отчислений в государственный бюджет.

При прогнозировании $I_r P_t$ применялся коэффициент роста среднего уровня заработной платы $1,083 \pm 0,024$ (MAE=0,21), с целью достижения оптимально «приближенного» прогнозного значения. Ставка TD предполагала налоговые и социальные отчисления, которые ежемесячно выплачивает гражданин страны, и в качестве точки отсчета принят показатель за последние 3 года, который составил 13,5% (MAPE =1,38) от размера заработной платы.

Отправной точкой отсчета «результативности» проекта по внедрению ВРТ (первый взнос в казну государства ребенком, родившимся с применением технологий ВРТ) был определен 2031 год (для детей, рожденных в 2010 году), так как оптимально активным трудовым возрастом принято считать 21 год и выше (после получения высшего образования и возможности осуществлять свою профессиональную деятельность).

$$\text{финансовая: } P_t = D_{t1} + D_{t2} + \dots + D_{tn} \geq P_t,$$

где,

D_t – доходы в бюджет от реализации проекта в t-год (отчисления в государственный бюджет), и

P_t – расходы из бюджета на реализацию проекта в год рожденного.

$$P_t = P_{ART_t} + P_{CGSS_t}$$

где,

P_{ART_t} – расходы из бюджета на услуги ВРТ в t-год осуществления проекта,

P_{CGSS_t} – расходы на гарантированное обеспечение социальной защиты рожденного в t-год.

В качестве показателя по гарантированному обеспечению социальной защиты была определена величина прожиточного минимума с учетом динамики индекса роста потребительских цен, которая составила $8,55 \pm 0,61\%$ (MAPE=0,74).

$$\text{бюджетная: } B = D_t - P_t.$$

В качестве материалов исследования использовались оперативные данные Комитета статистики Министерства национальной экономики Республики Казахстан за последние 10 лет (2007-2017 годы), размещенные в открытом доступе на официальном ресурсе (сайт: <http://stat.gov.kz>), а также Министерства здравоохранения РК по показателям внедрения ВРТ в стране (официальный ежегодный статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения» и материалы, полученные по запросу от подразделений данного государственного органа) [5,6,13].

Данное исследование является частью диссертационной работы на соискание ученой степени доктора философии по теме «Оценка эффективности ВРТ гарантированного объема бесплатной медицинской помощи среди женщин фертильного возраста в Республике Казахстан». Разрешение этического комитета не требовалось, так как анализ носил проспективный характер и основывался на статистических показателях.

Результаты

В отличие от других проводимых реформ в секторе здравоохранения, затраты государства на реализацию репродуктивных программ помимо прямых расходов включают и значительную часть косвенных затрат (расходы на гарантированное обеспечение социальной защиты и определенных стандартов благосостояния одного гражданина), и как следствие определяет данную программу в категорию долгосрочно затратных инициатив.

Прямые затраты, которые связаны непосредственно с получением услуги ВРТ (подсадка эмбриона, гормональная терапия и др. процедуры), сегодня (2017 год) составляют до $1\,579\,796,0 \pm 101\,544,2$ тенге (MAE=0,197) на одного рожденного ребенка (при средней стоимости одной услуги экстракорпорального оплодотворения – 700 000-800 000 тенге), превышая расходы 2010 года почти в 3 раза ($585\,621,9 \pm 41,21$ тенге) (таблица 1).

Таблица 1.

Расходы, которые затратит государство на 1-го рожденного ребенка, в рамках средств государственных средств, тенге.

Точка отсчета (год рождения)	Точка завершения (21 год)	Расходы на программы ВРТ, тенге	Расходы на социальные гарантии, тенге	Всего затраченные средства, тенге
		P_t ART	P_t CGSS	
2010	2031	585 621,9	10 435 982,71	11 018 604,61
2011	2032	677 970,88	11 341 701,26	12 019 672,14
2012	2033	641 322,11	12 309 555,18	12 950 877,29
2013	2034	621 298,92	13 373 776,7	13 995 075,62
2014	2035	776 251,08	13 547 305,08	14 232 556,16
2015	2036	950 556,51	15 806 853,9	16 757 410,41
2016	2037	1 604 046,08	17 183 992,83	18 788 038,91
2017	2038	1 579 796,0	17 953 925,5	19 533 721,5
M±m		929 232,94±97 624,15	13 994 136,64± 403 684,12	14 923 369,58±198 367,59

Помимо затрат на оказание репродуктивных услуг, страной осуществляется покрытие косвенных расходов, направленных на обеспечение минимальных потребностей каждого рожденного ребенка и обеспечения стандартов благосостояния каждого гражданина, минимальные расходы которого в среднем составляют на одного рожденного ребенка (в 2010 году) к 2031 году 10 435 982,71 ± 207 334,4 тенге (MAE=0,224) с тенденцией к росту до 17 953 925,5 ± 97 557,4 тенге в 2038 году (рожденных в 2017 году) (MAE=0,704).

Суммарно, в среднем минимальные расходы (P_t), которое государство несет на рождение одного ребенка с применением ВРТ (прямые и косвенные), будут

составлять 11 018 604,61 ± 77 487,4 тенге (MAE=0,227) к 2031 году (для рожденных в 2010 году), с дальнейшим ростом до 19 533 721,5 ± 127 332,1 тенге (MAE=0,088) к 2038 году (для рожденных к 2017 году).

В суммарности показатель расходов, которое государство понесло на рождение одного ребенка с применением ВРТ до момента достижения им активного трудового возраста, с расходами, которые государство понесло в целом на ВРТ составляет для рожденных в 2010 году - 13 274 627,34 ± 78 669,24 тенге и 21 437 474,85 ± 209 366,91 тенге для появившихся на свет детей в 2017 году (с характерным ростом показателя ежегодно в среднем на 14,2±0,27% (MAPE=0,04)), как отмечено в таблице 2.

Таблица 2.

Среднее количество времени, которое необходимо 1-ому рожденному по программе ВРТ для возмещения государству.

Год	P_t на 1-го рожденного по программе ВРТ	$M \pm m$ лет, необходимое для возмещения затраченных ср-в на 1-го рожденного	P_t на 1-го рожденного с учетом средств, затраченных на программу ВРТ в целом	$M \pm m$ лет, необходимое для возмещения затраченных ср-в, затраченных на программу ВРТ в целом
2010-2031	11 018 604,61	9,6±0,21	13 274 627,34	11,2±0,17
2011-2032	12 019 672,14	9,6±0,19	13 408 628,31	11,3±0,34
2012-2033	12 950 877,29	9,5±0,11	16 248 520,43	12,7 ±0,26
2013-2034	13 995 075,62	9,5±0,06	16 290 801,87	12,6±0,11
2014-2035	14 323 556,16	9,4±0,31	16 205 163,16	12,8±0,31
2015-2036	16 757 410,41	9,4±0,14	18 701 488,69	13,6±0,28
2016-2037	18 788 038,91	9,3±0,12	20 670 420,14	14,9±0,08
2017-2038	19 553 721,5	9,3±0,06	21 437 474,85	15,2±0,22
$M \pm m$	14 923 369,58 ± 198 367,59	9,45±0,12	17 029 644,35 ± 117 218,31	13,04±0,24

Для возмещения затраченных сумм государством на одного жителя страны, рожденного с применением репродуктивных технологий, необходимо в среднем 9,45±0,12 лет (для рожденных в 2010 году - 9,6±0,21 лет и 9,3±0,06 лет в 2017 году) для восполнения данных расходов в государственную казну (при выплате в 2031 году 808 017,9 тенге в год (D_{2031}) с

постепенным ростом отчислений в 2041 году до ставки в 1 656 063,8 тенге (D_{2041})). И в свою очередь, для покрытия всех расходов ВРТ, которое понесло в целом государство в год рождения ребенка, необходимо в среднем 13,04±0,24 лет (для рожденных в 2010 году - 11,2±0,17 лет и 15,2±0,22±0,06 лет в 2017 году) (рисунок 1).



Рисунок 1. Расходы на 1-го рожденного с учетом средств, затраченных на программу ВРТ в целом.

Затраты на ребенка, рожденного с применением ВРТ со стороны государства, в $57,23 \pm 4,1$ раз ниже, чем будущие налоговые поступления в государственный бюджет от участия этих детей в общественном производстве, с учетом прогнозируемой ожидаемой продолжительности жизни, к которой стремится Казахстан к 2030 году (более 81 года) и повышением с

2018 года срока активной трудовой деятельности (до 63 лет).

В соответствии с проведенной бюджетной оценкой, общие расходы ($B_{2010-2017}$), которое государство понесет на 1,6 тысяч рожденных детей с помощью ВРТ в период с 2010 по 2017 годы, к моменту достижения их 21-летия, при прогнозируемой динамике роста, будут составлять для Казахстана 34 436 358 691,98 тенге (таблица 3).

Таблица 3.

Расходы, которые затрачивает государство на одного рожденного по программе ВРТ.

Год	$(P_t^* n_t) + PP_t$ тенге	$n(t)$, человек	$P_t^* n_t$, тенге	B_t , тенге
2010-2031	229 591 619,65	22	12 817 681,8	242 409 301,45
2011-2032	1 599 179 877,94	141	110 509 253,44	1 709 689 131,38
2012-2033	1 711 028 170,04	139	193 679 277,22	1 904 707 447,26
2013-2034	2 928 857 098,03	219	323 696 737,32	3 525 553 835,35
2014-2035	3 386 826 268,97	250	598 489 582,68	3 985 315 851,65
2015-2036	4 694 635 607,47	297	1 015 194 352,68	5 709 829 960,15
2016-2037	5 859 741 555,69	341	2 260 100 926,72	8 119 842 482,41
2017-2038	6 696 814 210,31	373	2 815 196 472,0	9 512 010 682,31
Итого	27 106 674 408,12		7 329 684 283,86	34 436 358 691,98

Обсуждение результатов

Инициативы, проводимые в стране по решению проблемы бесплодия, направлены сегодня на повышение доступность большей части населения репродуктивного возраста к услугам ВРТ путем оптимизации его рынка (в РК начитывается 25 центров репродуктивного здоровья, из которых только 5 осуществляют государственный заказ) с одной стороны, и проведением активной правовой и информационной политики - с другой.

Не смотря на то, что ежегодно отмечается рост финансовых средств, выделяемых государством на оказание услуг ВРТ для бесплодных пар (прямые затраты), бюджетом страны покрывается только десятая часть всех услуг, проведенных в стране. Данное обстоятельство связано в первую очередь с отмечаемой тенденцией роста расходов на услуги ВРТ, где причинным фактором сегодня является то, что более $71,3 \pm 2,8\%$ всей стоимости каждой процедуры приходится на покрытие затрат стоимости лекарственных средств иностранного происхождения, что при неустойчивости национальной валюты Казахстана приводит к повышению стоимости услуги (курс доллара США по отношению к тенге с 2010 по 2018 годы вырос в 2,5 раза). Учитывая возможности фармацевтического рынка страны, Казахстан имеет большой потенциал в производстве препаратов для ВРТ, призванного в значительной степени снизить стоимость данной услуги, и как следствие повысить доступность к ней большей когорты нуждающихся бездетных пар.

Несмотря на то, что стоимость услуги ВРТ в Казахстане значительно ниже (стоимость 1 процедуры в среднем составляла 2 000 – 2 500 долларов, 2017 год) показателей европейских стран (Германия – от 10 000 долларов, в США – от 12 000, Италия – от 8 000, Дания

– от 4 000), государством покрывается только 1/10 часть всех услуг, и основной объем осуществляется за счет собственных средств бездетных пар.

Краеугольным камнем к тому же является и введение ограничений по количеству процедур, которые могут получить пациенты за счет государственного бюджета (не более 2 раз), так как с одной стороны способствует увеличению доступа большей части населения к получению услуг за счет государства, с другой стороны, снижает вероятность достижения «благоприятного» исхода (беременности и родоразрешения), который может возникнуть после второй, третьей и более процедур. Учитывая значительные расходы, которые затрачиваются на восстановление гормонального фона женщины и другие диагностические процедуры, прерывание цикла получения услуг ВРТ после 1 или 2 раза, не является рациональным. В качестве оптимального подхода выделена необходимость введение принципа «приоритетности» категории пациентов при распределении квот на лечение, а также повышения солидарной ответственности семейных пар за положительный результат. Для казахстанской реалии второй подход весьма затруднителен, учитывая неудовлетворительный уровень покупательской способности, и как следствие приводит к тому, что казахстанской паре необходимо от 7 до 10 лет копить денежные средства, что возместить всех расходы на процедуры ВРТ.

Учитывая тот факт, что частота «благоприятного» исхода (родов) после применения ВРТ составляет в среднем $27,6 \pm 2,04\%$ от общего объема оказанных услуг, на рожденных детей идеологически возлагаются и все другие прямые расходы, которые понесло государство на неудачные попытки подсадки эмбрионов. Таким образом, стоимость одного

положительного исхода возрастает в силу перераспределения на него расходов неудачной попытки на ВРТ, и как следствие повышает прямые затраты.

С ростом прямых затрат, которые государство несет на оказание услуг ВРТ населению, увеличиваются и расходы, направленных на обеспечение минимальных потребностей каждого рожденного ребенка и стандартов его благосостояния, которые несут значительную часть затрат на достижение конечной цели – рождение ребенка. Несмотря на то, что данная категория расходов относится к косвенным, именно на их долю приходится в среднем 93-96% от всех понесенных затрат государством на становление одного 21-летнего гражданина страны, рожденного с применением ВРТ. Данное обстоятельство определяет важным учитывать косвенные расходы не только при формировании государственного заказа, но и при регулировании частного рынка ВРТ, так как на его долю приходится до 9/10 всего объема ежегодных услуг. Экономический потенциал страны должен быть способен обеспечить в полной степени рациональное социальное благополучие рожденных детей с применением ВРТ, учитывая, что репродуктивные технологии лечения бесплодия для РК призваны стать одним из элементов государственной демографической политики.

Несмотря на достаточно высокие расходы, которые государство несет на внедрение ВРТ, появление новых членов общества призвано приносить в долгосрочной перспективе большую социальную и экономическую выгоду, превышающие эти расходы. Так, затраты на ребенка, рожденного с применением ВРТ, со стороны государства, в 57 раз ниже, чем будущие налоговые поступления в государственный бюджет, которые будет потенциальный гражданин страны отчислять в казну. Для возмещения расходов, которое понесло государство на услуги ВРТ, ребенку по достижению 21-го года потребуется до 15 лет активной трудовой деятельности, чтобы покрыть сумму через налоговые отчисления.

Таким образом, активная трудовая деятельность рожденных детей, призвана приносить выгоду в будущем, как в части повышения численности популяции Казахстана, так и участия в процессе развития индустриального сектора (повышении ВВП, экономических показателей страны и т.д.).

Заключение

Проведенный анализ свидетельствует, что несмотря на значительные расходы, которые несет государство на ВРТ, появление новых членов общества будет приносить в долгосрочной большую социальную выгоду, превышающие эти расходы. Затраты на ребенка, рожденного с применением ВРТ, со стороны государства, в 57 раз ниже, чем будущие налоговые поступления в государственный бюджет от участия этих детей в общественном производстве, и могут окупиться в среднем за 13-15 лет.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Ни один из блоков данной статьи не был опубликован в других печатных изданиях и не подавался для рассмотрения в другие издательства.

Литература:

1. Амирова А.Ф. Особенности повторной попытки экстракорпорального оплодотворения у пациенток с предыдущей неудачей // Проблемы репродукции. 2010. №16 (4): 44-46;
2. Вспомогательные репродуктивные технологии. Опыт использования ВРТ в США, Европе, Израиле и Украине // Актуально. Междисциплинарные проблемы, 2017, выпуск №8. Интернет-ссылка: <http://ozdorovie.com.ua/vspomogatelnyie-reproduktivnyie-tehnologii-opyt-ispolzovaniya-vrt-v-ssha-evrope-izraile-i-ukraine/#acceptLicense> (Дата обращения: 24.12.2018);
3. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. Москва: МИА; 2007. 480;
4. Гончарова Н.Н., Мартышкина Е.Ю., Казначеева Т.В., Арсланян К.Н., Адамян Л.В., Курило Л.Ф., Сорокина Т.М., Черных В.Б. Медико-генетические аспекты бесплодия // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. №2: 35-40;
5. Данные Департамента организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Казахстан за 2017 год, Астана. 2018. 21 с.;
6. Данные Комитета статистики Министерства национальной экономики Республики Казахстана за 2010-2017 годы. Интернет-ссылка: сайт: <http://stat.gov.kz> (Дата обращения: 24.12.2018);
7. Европейский портал информации здравоохранения Всемирной организации здравоохранения. <https://gateway.euro.who.int/ru/hfa-explorer/> (Дата обращения: 24.12.2018);
8. Еркенова С.Е., Аубакир А.Н., Жусупбек М.Б. и др. Современные методы диагностики и лечения бесплодия брака // Вестник КазНМУ. 2017, №4: 3-6;
9. Ибрагимова Э.О. Повышение эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий на основании дифференцированного подхода к выполнению вспомогательного хетчинга: дисс. на соис. уч.степени к.м.н. Москва, 2018, 115 с.;
10. Исупова О. Вспомогательные репродуктивные технологии: новые возможности // Демографическое обозрение. 2017, Т.4, №1: 35-64;
11. Полкова Т.В. Демографический потенциал как составляющая части жизни // Экономика региона. 2014, 3: 118-129;
12. Протопопова Н.В., Дружинина Е.Б., Маслова Д.В. и соавт. Анализ эффективности различных методов оплодотворения в программах ВРТ // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016, Том 1, 3 (109), Часть I: 15-19;
13. Статистический сборник Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения» за 2017 год. Астана, 2018 – 354с.;

14. Турганова М.К., Абдулбаева А.А., Минайдаров А.А. Вспомогательные репродуктивные технологии в Казахстане // Вестник АГИУВ. 2015, 3-4: 44-47.

References:

1. Amirova A.F. Osobennosti povtornoj popytke ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya u patsientok s predydushchej neudachej [Features of repeated in vitro fertilization attempts in patients with previous failure]. *Problemy reprodukcii* [Reproduction problems]. 2010; №16 (4): 44-46 [in Russian];

2. Vspomogatel'nye reproductivnye tekhnologii. Opyt ispol'zovaniya VRT v SShA, Evrope, Izraile i Ukraine [Assisted Reproductive Technologies. Experience of using ART in the USA, Europe, Israel and Ukraine]. *Aktual'no. Mezhdistsiplinarnye problem* [Actual. Interdisciplinary problems], 2017, vypusk №8. Internet-ssylka: <http://ozdorovie.com.ua/vspomogatelnyie-reproductivnyie-tehnologii-opyt-ispolzovaniya-vrt-v-ssha-evrope-izraile-i-ukraine/#acceptLicense> (accessed: 24.12.2018) [in Russian];

3. Gerasimov A.N. *Meditsinskaya statistika* [Medical statistics]. Moskva: MIA; 2007: p. 480; [in Russian];

4. Goncharova N.N., Martyshkina E.Yu., Kaznacheeva T.V., Arslanyan K.N., Adamyan L.V., Kurilo L.F., Sorokina T.M., Chernykh V.B. Mediko-geneticheskie aspekty besplodiya [Medical genetic aspects of infertility]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija* [Obstetrics, gynecology and reproduction]. 2012; №2: pp. 35-40 [in Russian];

5. Dannye Departamenta organizatsii meditsinskoj pomoshchi Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan za 2017 god [Data of the Department of the organization of medical care of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan for 2017], Astsna. 2018. 21 p. [in Russian];

6. Dannye Komiteta statistiki Ministerstva natsional'noi ekonomiki Respubliki Kazakhstana za 2010-2017 gody [Data of the Statistics Committee of the Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan for 2010-2017]. Internet-ssylka: sait: <http://stat.gov.kz> (accessed: 24.12.2018) [in Russian];

7. Evropeiskii portal informatsii zdravookhraneniya Vsemimoi organizatsii zdravookhraneniya [European health information portal of the World Health Organization].

Internet-ssylka: <https://gateway.euro.who.int/ru/hfa-explorer/> (accessed: 24.12. 2018) [in Russian];

8. Erkenova S.E., Aubakir A.N., Zhusupbek M.B. i dr. Sovremennye metody diagnostiki i lecheniya besplodiya braka [Modern methods of diagnosis and treatment of marriage infertility]. *Vestnik KazNMU* [Vestnik of KNMU]. 2017, №4: 3-6 [in Russian];

9. Ibragimova E.O. *Povyshenie effektivnosti programm vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologii na osnovanii differentsirovannogo podkhoda k vypolneniyu vspomogatel'nogo khetchinga* [Improving the efficiency of assisted reproductive technology programs based on a differentiated approach to the implementation of assistive hatching]: diss. na sois. uch.stepeni k.m.n. Moskva, 2018, 115 p. [in Russian];

10. Isupova O. Vspomogatel'nye reproductivnye tekhnologii: novye vozmozhnosti [Assisted Reproductive Technologies: New Opportunities]. *Demograficheskoe obozrenie* [Demographic Review]. 2017, tom 4, №1: 35-64 [in Russian];

11. Polkova T.V. Demograficheskii potentsial kak sostavlyayushchaya chasti zhizni [Demographic potential as an integral part of life]. *Ekonomika regiona* [Economy of the region]. 2014, 3: 118-129 [in Russian];

12. Protopopova N.V., Druzhinina E.B., Maslova D.V. i soavt. Analiz effektivnosti razlichnykh metodov oplodotvoreniya v programmakh VRT [Analysis of the effectiveness of various methods of fertilization in ART programs]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN* [Bulletin of the SSC of the RAMS]. 2016, Tom 1, 3 (109), Chast' I: 15-19 [in Russian];

13. Statisticheskii sbornik Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Kazakhstan «Zdorov'e naseleniya Respubliki Kazakhstan i deyatel'nost' organizatsii zdravookhraneniya» za 2017 god [Statistical compilation of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan "Health of the population of the Republic of Kazakhstan and the activities of health organizations" for 2017]. Astana, 2018 – 354p. [in Russian];

14. Turganova M.K., Abdulbaeva A.A., Minaidarov A.A. Vspomogatel'nye reproductivnye tekhnologii v Kazakhstane [Assisted Reproductive Technologies in Kazakhstan]. *Vestnik AGIUV* [Vestnik of ASIAMS]. 2015, 3-4: 44-47 [in Russian].

Контактная информация:

Чегедкова Шолпан Багановна - докторант PhD по специальности «Общественное здравоохранение», НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Республика Казахстан, г. Семей, улица Абая 103.

E-mail: sholpanchegedkova@yahoo.com

Телефон: 8(701)2773855

Received: 11 April 2019 / Accepted: 22 April 2019 / Published online: 30 April 2019

UDK 616.717.4-001.6

A RARE CASE REPORT: POSTERIOR DISLOCATION OF SHOULDER

**Meliha Findik ¹, Cemil Kavalci ¹, Elif Kilicli ¹,
Afsin Emre Kayipmaz ¹, Murat Muratoglu ¹**

¹ Baskent University Faculty of Medicine, Emergency Department,
Ankara, Turkey

Abstract

Posterior dislocation of the shoulder is a rare. A 18-year-old woman admitted to our department with complaint an injury to her left shoulder. Plain anteroposterior radiography of shoulder showed a posterior dislocation of the left shoulder. Shoulder was reduced. Shoulder was immobilized for 4 weeks

Posterior dislocations of the shoulder are uncommon. The keys to making the correct diagnosis involve maintaining a high index of suspicion.

Keywords: emergency, shoulder, posterior dislocation.

Резюме

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ: ЗАДНИЙ ВЫВИХ ПЛЕЧА

**Meliha Findik ¹, Cemil Kavalci ¹, Elif Kilicli ¹,
Afsin Emre Kayipmaz ¹, Murat Muratoglu ¹**

¹ Башкент университет, Медицинский факультет, Отделение неотложной помощи,
г. Анкара, Турция

Задний вывих плеча встречается редко. 18-летняя женщина поступила в наше отделение с жалобой на травму левого плеча. Обычная передне-задняя рентгенография плеча показала задний вывих левого плеча. Плечо было редуцировано. Проведена иммобилизация плеча в течение 4 недель.

Поскольку задний вывих плеча является необычным типом вывиха плеча, ключевым вопросом к постановке правильного диагноза является высокий уровень предположений о его существовании, комплексное физикальное и радиографическое обследование с включением подмышечно-латеральной области.

Ключевые слова: неотложная помощь, плечо, задний вывих.

Түйіндеме

СИРЕК КЕЗДЕСЕТІН ЖАҒДАЙ: ИЫҚТЫҢ АРТҚЫ ШЫҒЫП КЕТУІ

**Meliha Findik ¹, Cemil Kavalci ¹, Elif Kilicli ¹,
Afsin Emre Kayipmaz ¹, Murat Muratoglu ¹**

¹ Башкент университет, Медициналық факультет, Шұғыл көмек бөлімшесі,
Анкара қ. Түркия

Иықтың артқы шығып кетуі сирек кездеседі. 18-жастағы әйел адам біздің бөлімшеге сол жақ иығының зақымдануына шағымданумен түсті. Әдеттегі иықтың алдыңғы-артқы рентгенографиясы Иықтың артқы шығып кетуін көрсетті. Иық редуцирленді. Иыққа 4 апта бойы иммобилизация өткізілді.

Өйткені иықтың артқы шығып кетуі иықтың шығып кетуінің ерекше түрі болып табылады, дұрыс диагноз қоюға негізгі сұрақ оның бар болуы туралы болжамдардың жоғары деңгейі болып табылады, қолтық асты – латералды аумақты енгізумен кешенді физикалық және радиографикалық тексеру.

Негізгі сөздер: шұғыл көмек, иық, тың артқы шығып кетуі.

Библиографическая ссылка:

Meliha Findik, Cemil Kavalci, Elif Kilicli, Afsin Emre Kayipmaz, Murat Muratoglu Редкий случай: Задний вывих плеча // Наука и Здравоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 116-117.

Meliha Findik, Cemil Kavalci, Elif Kilicli, Afsin Emre Kayipmaz, Murat Muratoglu A rare case report: posterior dislocation of shoulder // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 116-117.

Meliha Findik, Cemil Kavalci, Elif Kilicli, Afsin Emre Kayipmaz, Murat Muratoglu Сирек кездесетін жағдай: иықтың артқы шығып кетуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 116-117.

Introduction

Posterior dislocation of the shoulder is a rare but clinically and radiologically well-defined entity. It accounts for less than 2% of all dislocations of the shoulder, and can be missed in up to 80% of cases but is of diagnostic and therapeutic interest because most are missed on the initial examination [1, 3].

In this report, we aimed to present a rare posterior dislocation of the shoulder.

Case Report

A 18-year-old woman, with a dominant right hand, a student, suffered an injury to her left shoulder. After the injury occurred, the patient was seen in a local emergency room with complaints of left shoulder pain. She had pain in her shoulder. Functions (sensory and motor) of axillary nerve and all peripheral nerves were tested and were normal. Findings from vascular examination were also normal. Plain anteroposterior radiographs of shoulder showed a posterior dislocation of the left shoulder (Figure 1,2).



Figure 1. X-ray image of dislocation.

The patient was submitted to gentle closed reduction under sedoanalgesia of shoulder in emergency room. An attempt at closed reduction was successful. After the reduction control radiograph was taken and checked reduction. Shoulder was immobilized for 4 weeks.

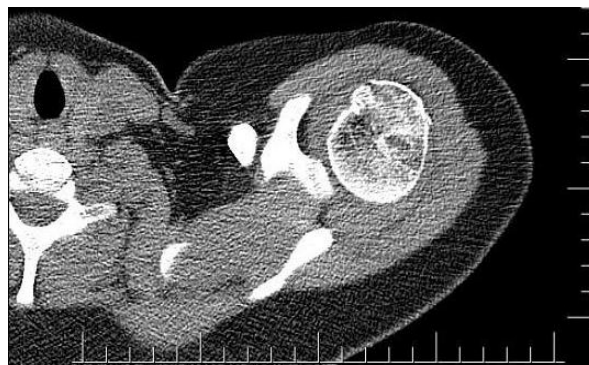


Figure 2. CT image of posterior dislocation.

Conclusion

Posterior dislocations of the shoulder are uncommon, representing less than 5% of all shoulder dislocations; they are often missed on initial presentation and they occur in patients who are younger than the majority of other patients who sustain a proximal humeral fracture [2, 4]. The keys to making the correct diagnosis involve maintaining a high index of suspicion, performing a thorough physical examination, and obtaining a complete radiographic series, including an axillary lateral view.

References:

1. Cicak N. Posterior Dislocation of the Shoulder. *J Bone Joint Surg Br.* 2004; 86(3): 324-32.
2. Robinson C.M., Akhtar A., Mitchell M., Beavis C. Complex posterior fracture-dislocation of the shoulder. Epidemiology, injury patterns, and results of operative treatment. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89(7):1454-66.
3. Steinitz D.K., Harvey E.J., Lenczner E.M. Traumatic Posterior Dislocation of the Shoulder Associated with a Massive Rotator Cuff Tear. *Am J Sports Med* 2003;31(6):1010-2.
4. Verma N.N., Sellards R.A., Romeo A.A. Arthroscopic reduction and repair of a locked posterior shoulder dislocation. *Arthroscopy* 2006; 22:1252.e1-1252.e5

Corresponding Author:

Cemil Kavalci, Asoc. Prof. Baskent University Faculty of Medicine, Emergency Department , Ankara. Turkey
 Tel. +90 312 2036868
 cemkavalci@yahoo.com

Note: This study was presented on 4. EACEM, 13-16 Kasım 2014, Antalya

Получена: 29 ноября 2018 / Принята: 27 декабря 2018 / Опубликовано online: 30 апреля 2019

УДК 616.831-008.6

АССОЦИИРОВАННЫЙ С АУТОИММУННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ИЗОЛИРОВАННЫЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ВАСКУЛИТ, ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА – НЕВРОЛОГА

Дарья Р. Кунафина ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8969-6854>

Татьяна В. Каймак ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9948-9533>

¹ Кафедра неврологии и нейрофизиологии,
НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Васкулиты (ангииты) с поражением центральной нервной системы (ЦНС) требуют проведения широкой дифференциальной диагностики [7]. Обычно поражение ЦНС развивается на фоне других клинических проявлений системного васкулита, но у некоторых пациентов именно неврологическая клиника может быть первым проявлением заболевания [4]. Распространенность поражения нервной системы при церебральном васкулите (ЦВ), по данным исследований, варьирует от 2,7 до 54% [4].

В статье приводится собственное наблюдение за пациентом с изолированным церебральным васкулитом, ассоциированным с аутоиммунным заболеванием, получавшем повторные курсы лечения с обострениями в отделении неврологии Университетского госпиталя Медицинского университета Семей. Верификация диагноза подтверждена данными исследования МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга, анализов спинномозговой жидкости, полного спектра биохимических анализов крови, специфических аутоиммунных анализов, а также положительным ответом на иммуносупрессивную терапию с использованием больших доз метилпреднизолона, азатиоприна и антикоагулянтов.

Описан в динамике трудный клинический случай пациента от периода дебюта заболевания в виде генерализованных эпилептических приступов (июнь 2017 года), с формированием в дальнейшем постишемических очагов в медиальных отделах височной доли левого полушария (сентябрь 2018 года), до полной развернутой клинической неврологической симптоматики (ноябрь 2018 года), с ее лабильно меняющимся течением и быстрым прогрессированием, вплоть до развития дементного синдрома в динамике (январь 2019 года).

Ключевые слова: *изолированный церебральный васкулит центральной нервной системы, МРТ, цереброспинальная жидкость, олигоклональные антитела, глюкокортикостероиды.*

Summary

ASSOCIATED WITH AUTOIMMUNE DISEASE, ISOLATED CEREBRAL VASCULITIS, CLINICAL FEATURES IN THE PRACTICE OF A NEUROLOGIST

Dariya R. Kunafina ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8969-6854>

Tatyana V. Kaimak ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9948-9533>

¹ Department of Neurology and Neurophysiology,
Semey Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan.

Vasculitis (angiitis) with damage to the Central nervous system (CNS) requires a broad differential diagnosis [7]. Usually, CNS lesion develops against the background of other clinical manifestations of systemic vasculitis, but in some patients it is the neurological clinic that can be the first manifestation of the disease [4]. The prevalence of nervous system damage in cerebral vasculitis (CV), according to studies, varies from 2.7 to 54% [4].

The article presents its own observation of a patient with isolated cerebral vasculitis associated with autoimmune disease receiving repeated courses of treatment with exacerbations in the Department of neurology of the University hospital of Semey. Verification of the diagnosis was confirmed by the data of the study of MRI of the brain and cervical spinal cord, cerebrospinal fluid tests, a full range of biochemical blood tests, specific autoimmune tests, as well as a positive response to immunosuppressive therapy using large doses of methylprednisolone, azathioprine and anticoagulants.

Describes the dynamics of a difficult clinical case of the patient from the period of debut of the disease in the form of generalized epileptic seizures (June 2017), with the formation of further post-ischemic foci in the medial parts of the temporal lobe of the left hemisphere (September 2018), to the full deployment of clinical neurological symptoms (November 2018), with its labile changing course and rapid progression, up to the development of dementia syndrome in dynamics (January 2019).

Keyword: *isolated cerebral vasculitis of the Central nervous system, MRI, spinal fluid oligoclonal antibodies, glucocorticosteroids.*

Түйіндеме

ДӘРІГЕР – НЕВРОПАТОЛОГТЫҢ ТӘЖІРИБЕСІНДЕГІ АУТОИММУНДЫ АУРУЛАРМЕН АССОЦИИРЛЕНГЕН ШЕКТЕЛГЕН ЦЕРЕБРАЛЬДІ ВАСКУЛИТТИҢ КЛИНИКАЛЫҚ АҒЫМЫНЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Дарья Р. Кунафина ¹, <https://orcid.org/0000-0002-8969-6854>

Татьяна В. Каймак ¹, <https://orcid.org/0000-0002-9948-9533>

¹ Неврология және нейрофизиология кафедрасы,
КеАҚ «Семей Медицина университеті», қ. Семей, Қазақстан Республикасы.

Орталық жүйке жүйесі (ОЖЖ) зақымдалған васкулит (ангициттер) - кең дифференциалды диагнозды талап ететін гетерогенді топ [7]. Әдетте, жүйке васкулиті басқа клиникалық көріністерінің аясында ОЖЖ зақымдануы дамиды, бірақ кейбір науқастарда неврологиялық клиника аурудың алғашқы көрінісі болуы мүмкін [4]. Зерттеуге сәйкес церебральдық васкулит жүйке жүйесінің зақымдануында таралуы 2,7-ден 54% [4].

Бұл мақалада «Семей медицина университеті» КуАҚ УГ Неврология бөлімінде шектелген церебральді васкулиті бар, ассоциирленген аутоиммунды аурумен байланысты өршудің қайталануын емдеудің қайталанған курстарын алған науқастарға жеке бақылауы қарастырылған. Диагноз бас миы мен жұлынның мойын бөлімінің МРТ, жұлын сұйықтығын тексеру, биохимиялық қан анализінің толық спектрі, нақты аутоиммундық сынақтар және метилпреднезолон, азатиоприн және антикоагулянттардың үлкен мөлшерін пайдалана отырып иммуносупрессивті терапияға оң жауап беру арқылы расталған.

Науқастың ауыр клиникалық жағдайы ауыр науқастың аурудың дебюті кезеңінен генерализденген эпилептикалық ұстамалар түрінде (маусым 2017), сол жақ жартышардың (1996 жылдың қыркүйегі) самайлық медиальдық аймақтарындағы постишемиялық ошақтардың пайда болуымен толық клиникалық неврологиялық белгілерге дейін (2018 жылдың қараша айы), динамикадағы оның тез өршіп дементтік синдромның дамуына дейін ауысуы сипатталады (2019 жылдың қаңтар айы).

Түйінді сөздер: орталық жүйке жүйесінің шектелген церебральді васкулиті, МРТ, цереброспинальді сұйықтық, олигоклональді антиденелер, глюкокортикостероидтар.

Библиографическая ссылка:

Кунафина Д.Р., Каймак Т.В. Ассоциированный с аутоиммунным заболеванием изолированный церебральный васкулит, особенности клинического течения в практике врача – невролога // Наука и Здоровоохранение. 2019. 2 (Т.21). С. 118-125.

Kunafina D.R., Kaimak T.V. Associated with autoimmune disease, isolated cerebral vasculitis, clinical features in the practice of a neurologist // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 2, pp. 118-125.

Кунафина Д.Р., Каймак Т.В. Дәрігер – невропатологтың тәжірибесіндегі аутоиммунды аурулармен ассоциирленген шектелген церебральді васкулиттің клиникалық ағымының ерекшеліктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 2 (Т.21). Б. 118-125.

Введение

Церебральные васкулиты (ЦВ) - это тяжелые, потенциально инвалидизирующие заболевания, которые, как правило, развиваются на фоне ревматических, инфекционных, лекарственных или злокачественных заболеваний. По МКБ-10 классификация васкулитов включает шифры М30 - М31.

Васкулиты разделяют на первичные (собственно системные васкулиты) и вторичные, ассоциированные с другими заболеваниями, учитывая размер сосуда.

Первичные (системные) васкулиты: Поражение сосудов крупного калибра

- Гигантоклеточный (височный) артериит: гранулематозное воспаление аорты и ее крупных ветвей с поражением экстракраниальных ветвей сонной артерии, преимущественно височной артерии, обычно развивается у больных старше 50 лет и часто сочетается с ревматической полимиалгией.

- Артериит Такаюсу: гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей, обычно начинающееся в возрасте до 50 лет. Поражение сосудов среднего калибра.

- Узелковый полиартериит: некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул.

- Болезнь Кавасаки: артериит, обычно встречающийся у детей, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, преимущественно коронарные, иногда и вены, и часто сочетающийся со слизисто - кожным лимфодулярным синдромом.

Поражение сосудов мелкого калибра с отложением иммунных комплексов (Jennette J.C., Falk R.J., 1997):

- Васкулит гиперчувствительности
- Пурпура Шенлейна-Геноха (геморрагический васкулит).

- Синдром Бехчета.
- Криоглобулинемия.
- Васкулит при ревматических заболеваниях (СКВ, РА).

- Кожный лейкоцитокластический васкулит.

Поражение сосудов мелкого калибра без иммунокомплексных депозитов (пауци-иммунные) (Jennette J.C., Falk R.J., 1997)

- Гранулематоз Вегенера: гранулематозное воспаление с вовлечением респираторного тракта и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды (капилляры, вены, артериолы и артерии), с развитием некротизирующего гломерулонефрита.

- Синдром Чарга – Стросса: гранулематозное воспаление, вовлекающее дыхательный тракт, связанное с астмой и эозинофилией, и некротизирующий васкулит, поражающий мелкие и средние сосуды.

- Микроскопический полиангиит (полиартериит): некротизирующий васкулит с небольшим количеством или отсутствием иммунных депозитов, поражающий преимущественно мелкие сосуды (капилляры, вены или артериолы), редко артерии малого и среднего калибра, в клинической картине которого доминируют явления некротизирующего гломерулонефрита и легочные капилляриты.

Ювенильными формами СВ являются слизисто-кожный лимфнодулярный синдром (болезнь, или синдром, Кавасаки) и ювенильный полиартериит.

В редких случаях наблюдается изолированный (первичный) васкулит центральной нервной системы (ЦНС) [5]

Это гетерогенная группа заболеваний, в которой выделяют:

I. Изолированный (первичный) васкулит ЦНС.

II. Вторичные церебральные васкулиты:

A. Системный васкулит с вовлечением ЦНС.

B. Васкулит ЦНС, связанный с другими ревматическими болезнями. Данная группа включает ревматизм, ревматоидный артрит, саркоидоз и ряд диффузных болезней соединительной ткани (системную красную волчанку, синдром Шегрена, рецидивирующий полихондрит, системную склеродермию).

C. Васкулит ЦНС, вторичный к инфекционным, лекарственным, злокачественным заболеваниям [5].

Изолированный (первичный, идиопатический) васкулит ЦНС (ИВ) - группа редких клинико-патологических процессов, характеризующихся васкулитом, ограниченными сосудами ЦНС без признаков системного поражения и отсутствием других первичных заболеваний, вызывающих васкулит [13]. За год в крупных клиниках выявляют 1-2 случая ИВ [14,5]. Этиология и патогенез ИВ неизвестны. Воспалительный процесс обычно представлен инфильтратами из одноядерных клеток в сочетании с образованием гранулем [3].

Неврологические проявления могут быть связаны с тремя основными механизмами: васкулит церебральных и/или спинальных сосудов; гранулематозное поражение мозгового вещества,

мозговых оболочек или черепных нервов; прямое повреждение ЦНС в результате длительного деструктивного процесса при наличии гранул носа и придаточных структур. ИВ наблюдается у пациентов в возрасте от 7 до 71 года, чаще на 4-6-м десятилетии жизни, и одинаково распространен среди мужчин и женщин [10]. Заболевание, как правило, начинается остро с выраженной головной болью, фокальных эпилептических или очаговой неврологической симптоматики [11, 1]. Сообщают о возможности длительного субклинического течения заболевания с последующей, как правило, яркой его манифестацией. В развернутой стадии заболевания обычно наблюдают один из трех симптомокомплексов [13]:

1) острая или подострая энцефалопатия с психопатологическими проявлениями;

2) многоочаговая симптоматика, имитирующая рассеянный склероз;

3) клиника быстро прогрессирующей общемозговой и локальной симптоматики, имитирующей объемное образование головного мозга. Наиболее характерными клиническими проявлениями ИВ считают персистирующие головные боли, изменение психики, многоочаговую неврологическую симптоматику, эпилептики [8, 6].

По литературным данным при системных васкулитах выделяют два основных типа повреждения ЦНС: [1]

1) Паренхиматозное повреждение (до 80% от всех неврологических нарушений), в основе которого лежит диссеминированный менингоэнцефалит, связанный с васкулитом мелких сосудов.

2) Вторичное, или непаренхиматозное, повреждение мозга (20-30% неврологических проявлений ББ).

Наиболее часто оно обусловлено тромбозом венозных синусов мозга. Кроме того, к вторичному повреждению мозга относятся и редко встречающиеся случаи поражения крупных церебральных артерий (диссекция, аневризмы), а также асептический менингит [9]. Определенную роль в диагностике церебральных поражений при данной группе болезней играют лабораторно-инструментальные методы исследования. Поражение ЦНС коррелирует с увеличением СОЭ и СРБ [2, 4]. В СМЖ определяется умеренное увеличение протеинов, преимущественно лимфоцитарный плеоцитоз. Большое значение в диагностике неврологических проявлений имеют методы нейровизуализации. МРТ головного мозга является более чувствительным методом, чем КТ, так как небольшие очаги поражения обычно располагаются в области срединно-стволовых структур. При МРТ очаговые изменения обнаруживаются у 70% больных, на КТ - у 31% [2]. Изменения в мозге при обострении заболевания представлены очагами пониженной плотности при КТ и повышенной интенсивности сигнала в T2-режиме при МРТ. Очаги чаще всего множественные, в 1/3 случаев двусторонние и обычно располагающиеся в стволе, базальных ганглиях, дизэнцефальной области и белом веществе полушарий. Для поздней стадии поражения характерно расширение III желудочка и субарахноидальных пространств в

области основания мозга. Иногда обнаруживается диффузное снижение плотности белого вещества полушарий головного мозга [1, 12]. Именно вследствие описанных выше особенностей клиники и тяжести диагностики данных редких заболеваний они часто диагностируются позже дебюта заболевания, а, следовательно, наиболее эффективное патогенетическое лечение также начинает получать гораздо позже. Это подтверждает ниже приведенный случай из нашей клинической практики. Работа инициативная, описание случая проводится в соответствии с требованиями этического комитета, на все обследования и проводимые манипуляции получено письменное согласие пациента/родственника при госпитализации в стационар, имеется и прикреплено в МКСБ.

Описание случая.

Пациент Б., 30 лет, житель Восточно-Казахстанской области, проживает один. Отмечает частые рецидивирующие стоматиты слизистой оболочки ротовой полости, хронический тонзиллит.

Анамнез заболевания: считает себя больным с июня 2017 года, когда впервые возникли генерализованные приступы с потерей сознания. Со слов родственников, 27.05.2017 года, после работы почувствовал общую слабость, раздражительность, в тот же вечер поругался с женой. Когда остался один дома, внезапно возникла сильная головная боль, прилег на диван, сам момент как он выбежал на улицу, потерял сознание и ударился головой не помнит. Прохожие люди вызвали скорую помощь и был доставлен в БСМП г. Семей, после осмотра невропатолога переведен в нейрохирургическое отделение, где было проведено МРТ головного мозга для исключения черепно – мозговой травмы (ЧМТ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Данные МРТ головного мозга от 05.2017: признаки резидуальной энцефалопатии с проявлениями в виде невыраженного перивентрикулярного линейного лейкоареоза, невыраженной наружной (конвексительной) гипотрофической гидроцефалии; варианта развития артериального круга большого мозга без гемодинамически значимых стенозов; кистоподобного образования малых размеров пазухи клиновидной кости. Также было проведено ЭЭГ, выявившее общемозговые изменения биоэлектрической активности головного мозга легкой степени выраженности, патологическая активность на момент обследования не была зарегистрирована.

После всех обследований пациент был переведен для дальнейшего лечения в отделение неврологии с диагнозом: «Резидуальная энцефалопатия. Дебют генерализованных приступов», где находился с 02.06. по 09.06.2017 года, получал витаминотерапию, препараты, улучшающие периферическое кровообращение, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты брома, ноотропы и был выписан с улучшением, в удовлетворительном состоянии, без назначения противосудорожных препаратов. Новых зарегистрированных эпилептических приступов за время пребывания в отделении не наблюдалось.

Повторное резкое ухудшение здоровья у пациента возникло в сентябре 2018 года, в виде выраженных болей в крупных суставах (коленных), позвоночнике в поясничной области, трудностей при ходьбе из-за болей, сильных головных болей. Был обследован и госпитализирован 7 сентября 2018 года в отделение кардиоревматологии УГ ГМУ г.Семей с диагнозом: «Анкилозирующий спондилоартрит, центральная форма, активность 2, МРТ, ФНП 1-2 ст". Но, уже находясь в отделении кардиоревматологии, стал отмечать появление выраженной слабости в руках и ногах, задержку мочи, усиление нервно-психических нарушений: снижение памяти на текущие события, забывчивость, неопрятность, неряшливость, вспышки агрессии, безразличие к своему внешнему виду, язвочки в ротовой полости, повышение температуры тела.

Было решено провести ряд дополнительных обследований:

1. Рентгенография тазобедренных суставов, выявившая «Деформирующий остеоартроз правого и левого тазобедренного сустава».

2. Рентгенография поясничного отдела позвоночника: «признаки артроза илеосакрального сочленения справа. Поясничный остеохондроз».

3. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (в режиме 1,5 Тэсла) с контрастированием Гадовиста 7,5 мл (Байер Шеринг Фарма АГ, Германия), заключение: выявлены множественные симметричные очаги, расположенные в таламусе, левой ножке среднего мозга, колоне мозолистого тела, продолговатом мозге (более характерных для рассеянного склероза (?), цереброспинальной формы); участка кистозно-глиозных изменений медиальных отделов височной доли левого полушария мозга средних размеров (вероятно, как следствие постинфекционных изменений). (рис.1)



Рисунок 1. МРТ головного мозга с контрастированием (Гадовиста) гиподенсивные очаги средний мозг, продолговатый мозг, таламус. До приема пульс терапии ГКС (от 17.09.2018 год).

Результаты данного обследования МРТ явились основанием для перевода этого пациента в отделение неврологии с предварительным диагнозом: «Рассеянный склероз цереброспинальная форма, дебют». При осмотре в отделении неврологии у пациента ведущими жалобами были боли в спине, забывчивость, снижение зрения. В неврологическом статусе при осмотре выявлены менингеальные знаки: симптом Кернинга с 2-х сторон, ригидность заднешейных мышц на 2 поперечных пальца, дизартрия, гиперрефлексия, клонус стоп с 2-х сторон, пирамидный тонус в нижних конечностях, патологические стопные знаки Бабинского и Пуссеппа справа, положительный хоботковый рефлекс. Походка «псевдопаркинсоническая», мелкими шаркающими шажками. Парезов и параличей не выявлялось. Однако, были выявлены выраженные психические нарушения местами агрессивный, эйфоричный, критика снижена к собственному состоянию, на вопросы отвечает не охотно, безразличие. Со стороны других систем отмечалось: кожные покровы чистые, постакнеподобные множественные высыпания на коже туловища, грубый афтозный стоматит ротовой полости, 2 гнойничковых высыпания в диаметре 1- 1.5 см в области гениталий (мошонке). Также постоянно держалась температура тела в пределах 37,0 - 37,9⁰ С. Лабораторно – инструментальные исследования выявили: ОАК ускоренное СОЭ от 27 до 38 мм/ч в динамике, без сдвига лейкоцитарной формулы влево; СРБ – повышен от 84,6 до 141,4 мг/л, повышение фибриногена от 5,40 до 6,48 г/л, растворимые фибрин - мономерные комплексы (РФМК) от 7,5 до 9,0 мг/100 мл, ИФА хламидиоз IgG повышено 0,39. С диагностической целью была проведена люмбальная пункция (ЛП), которая показала ликвор бесцветный, слабо-мутный, взят на анализ в количестве - 5 мл. Патологии не выявлено: белок 0,17 г/л, цитоз - 14 клеток/мл, лимфоциты - 14%. Одновременно был проведен анализ ликвора и сыворотки крови на олигоклональные антитела IgG для дифференциальной диагностики между диагнозами «Рассеянный склероз? Оптикомиелит Девика?». Анализ крови на гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию, показал отрицательные результаты. На основании полного комплексного анализа клинической картины и результатов всех лабораторно – инструментальных данных был выставлен диагноз: «Демиелинизирующее заболевание головного мозга (код по МКБ – 10 G 37.8). Пирамидная недостаточность. Дизартрия. Элементы лобной дисбазии». Проведен курс пульс – терапии Метилпред (Orion Corporation, метилпреднизолон, Финляндия) в дозе 1000 мг в/в капельно -3 дня, с последующим переходом на таблетированную форму преднизолона (Преднизолон, ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», Украина, 02093, г. Киев) 5 мг в таблетке из расчета 1 мг/кг веса по стандартной схеме, под защитой ингибиторов протонной помпы (ИПП) и противоточечной терапии. С учетом афтозного стоматита дополнительно получал антибактериальную, противогрибковую терапию, витаминотерапия, нестероидная противовоспалительная терапия (НПВП). На фоне ГКС у пациента появилась выраженная положительная динамика:

нормализовалась температура тела, стали исчезать язвочки в полости рта и в области мошонки; улучшилось психическое состояние: пациент стал вступать в речевой контакт, активно и адекватно отвечать на вопросы, улучшилась походка. Пациент был выписан со значительным улучшением в удовлетворительном состоянии, с рекомендацией дальнейшего приема преднизолона по стандартной схеме, до получения результатов анализов ликвора и крови на олигоклональные антитела (с учетом, что готовность данных результатов приходит не ранее чем через 14-20 рабочих дней). Однако из-за определенной неадекватности и того, что проживает один, пациент не смог забрать результаты обследования в диагностической лаборатории, самостоятельно прекратил принимать преднизолон, в связи с чем стал значительно и резко хуже себя чувствовать, из-за чего в декабре 2018 года пациент вновь поступил экстренно по сан.авиации в отделение неврологии УГ ГМУ г. Семей.

При осмотре в палате: собрать жалобы у пациента невозможно, пациент активных жалоб не предъявляет, полностью дезориентирован в себе и во времени, эйфоричен; со слов отца жалобы на не узнавание родственников, выраженную забывчивость, приступы судорог с потерей сознания, оглушенность, нарушение речи, нарушение глотания – поперхивание при приеме пищи/жидкости, нарушение походки из-за болей и слабости в ногах, недержание мочи, нарушение сна. Из анамнеза: у пациента случилось серия генерализованных приступов судорог. После выписки из неврологического стационара (октябрь 2018года) на фоне терапии приема ГКС состояние было стабильное, но пациент самостоятельно прекратил прием ГКС и данное ухудшение в декабре в виде появления серии генерализованных приступов.

Объективно: температура тела 37,8. Дезориентирован во времени и в себе, эйфоричен, местами раздражительный. Инструкции выполняет с запозданием. Критика к своему состоянию снижена, безынициативен. Брадикинезия, правый зрачок узкий, реакция на свет слабая. Слух снижен с 2-х сторон. Следы прикуса языка. Бело-серый налет по задней стенке глотки, миндалин, мягкого неба, язычка. Язычок увеличен до размера перепелиного яйца, обложен густым налетом, рана задней стенки глотки. Густой гнойный налет, дисфагия, дизартрия, тонус мышц повышен по пирамидному типу, сухожильные рефлексы оживлены высокие, клонус стоп с 2 –х сторон, рефлекс Маринеску-Родовича слева, Бабинского справа, положительный симптом Кернига с 2 сторон и ригидность заднешейных мышц на 4 п/п, походка мелкими шагами. Чувствительность, координация не нарушена. Язвочек в области гениталий нет.

В течение всего времени пребывания в отделении отмечалось в анализах ОАК – ускоренное СОЭ от 20 -35 мм/ч, признаки гиперкоагуляции, повышение СРБ 141,1 мг/л, КФК 611,91 Ед/л; анализ спинномозговой жидкости на олигоклональные антитела Ig G обнаружен 2 тип синтеза иммуноглобулинов, наиболее характерный для демиелинизирующих заболеваний, также отмечается при нейроборрелиозе, ВИЧ-энцефалите, ревматических заболеваниях и системных васкулитах. Взята кровь на

реакцию Вассермана результат отрицательный, ВИЧ-инфекция отрицательно, анализы крови на АНЦА отрицательно, антинуклеарные антитела Ig A 1:< 80. Было решено проведение люмбальной пункции, во время проведения процедуры ликвор вытекал по каплям, медленно и в пробирки образовался сгусток (белок). По данным инструментальных исследований (ЭЭГ, ЭКГ, ДСС брахицефальных сосудов шеи, УЗИ ОБП, R- графия ОГК) патологии не обнаружено.

На повторной МРТ головного мозга множественных рассеянных очагов не обнаружено, сохраняется участок кистозно - глиозных изменений медиальных отделов височной доли левого полушария мозга средних размеров (вероятно, как постинсультные изменения) (см. рис. 2,3). Отмечается положительная динамика в виде отсутствия очагов и их размеров в сравнении с МРТ картиной головного мозга (сентябрь 2018 год).



Рисунок 2. МРТ картина головного мозга (1,5 Т) режим T₁ и T₂: кистозно - глиозные изменения медиальных отделов височной доли левого полушария мозга, расширение боковых желудочков (13.12. 2018 год).



Рисунок 3. МРТ картина головного мозга (1,5Т) режим T₁ и T₂: отсутствие рассеянных очагов в продолговатом мозге (13.12.2018 год).

Был консультирован: окулистом диагноз: «Циклит. OS Гиперметропия слабой степени. Амблиопия OD средней OS слабой степени». ЛОР – врачом - инфицированная рана небных дужек, языка, задней стенки глотки. Сурдолог - Смешанная форма тугоухости I степени слева. Нейросенсорная тугоухость I степени справа, ревматолог – исключили системный васкулит.

Назначен повторный курс пульс – терапии Метилпредом 1000 мг в/в капельно - 3 дня, далее переход на таблетированную форму преднизолона 5 мг по схеме с дальнейшим оставаться на поддерживающей дозе, антибактериальная терапия с учетом инфицированной раны задней стенки глотки, миндалин, противогрибковая терапия,

витамиотерапия, противоотечная терапия, гепаринотерапия, ИПП, НПВП. На фоне проведенной терапии состояние улучшилось, болевой синдром купировался в нижних конечностях, слабости нет, температура тела нормализовалась, обслуживает самостоятельно, походка улучшилась; сохраняются психические расстройства. Пациент был выписан на поддерживающей дозе преднизолона 15 мг в сутки. Генерализованных приступов в отделении не наблюдалось.

В январе 2019 года отмечалось улучшение, при этом пациент Б., самостоятельно активных жалоб не предъявляет и вновь поступает в отделение неврологии УГ ГМУ г. Семей. Со слов сестры бывает агрессивным,

прогрессирующее снижение памяти, не опрятен, жалуется на слабость в нижних конечностях и головную боль, нарушения мочеиспускания по типу задержки. В неврологическом статусе очаговые данные без грубого нарастания симптоматики, за исключением нарастания нижнего парапареза и тазовых расстройств. Из анамнеза, также данное ухудшение после прекращения приема ГКС через 1 неделю, когда появились интенсивные головные боли на высоте стали возникать приступы судорог в нижних конечностях с последующей слабостью в них. Со слов сестры к этому моменту никаких изменений на коже, слизистых оболочках у пациента не было, температуры тела в пределах нормы. Дополнительно при осмотре в неврологическом статусе сохраняется выраженный когнитивный дефицит: пациент забывает текущие события, не может назвать число, день, месяц, год, палату, имя врача, критика резко снижена к своему состоянию, в связи, с чем назначена консультация психиатра, выставлен диагноз: «Дементный синдром». В связи с выраженной головной болью и серией судорог нижних конечностей на фоне головной боли осмотрен окулистом для исключения отека диска зрительного нерва (ДЗН), выставлен диагноз: «OD последствия перенесенного иридоциклита. Амблиопия OD высокой степени». В динамике при исследовании развернутый клинический анализ, ревматофакторов показатели были без изменения по сравнению с предыдущей госпитализацией, за счет исключения С - реактивного белка (СРБ) 118 мг/л.

Было решено назначить иммуносупрессоры, т.к. у пациента на фоне приема ГКС появились признаки синдрома кушингоида. На фоне приема азатиоприна (Азатиоприн, ОАО Мосхимфармпрепараты им. Н.А.Семашко, Россия) в дозе 100 мг/сут, у пациента отмечается улучшение состояния в виде двигательной функции, отвечает на вопросы адекватно; но психическая сфера осталась без изменения.

Таким образом, с учетом подробного анализа всех полученных клинических, анамнестических данных от начала развития заболевания до последней госпитализации в динамике пациенту был выставлен клинический диагноз: «Изолированный церебральный васкулит, ассоциированный с системным аутоиммунным заболеванием, с преимущественным поражением ЦНС по типу хронического рецидивирующего менингоэнцефалита (декабрь 2018) в субкортикальных отделах полюса левой височной доли. Кистозно-глиозные изменения медиальных отделов височной доли слева. Двухсторонняя пирамидная недостаточность. Лобная дистазия. Вторичный эписиндром вне обострения. Дементный синдром. Элементы нарушения функций тазовых органов по типу задержки».

Сопутствующий диагноз: «Последствия перенесенного иридоциклита. Смешанная форма тугоухости 1 степени слева. Нейросенсорная тугоухость 1 степени справа. Афтозный стоматит, ремиссия».

Выводы: Данный клинический случай представляет значительный интерес для практикующих врачей, в связи с полиморфной клинической картиной, которая вовлекает в патологический процесс несколько

систем от суставной (дебют) до полной неврологической симптоматики, соединительно-тканной и психической систем. При этом симптомы лабильно и плавно перетекают из одной системы в другую, меняя при этом клинику, что и позволило в дальнейшем поставить вторично – прогрессирующее течение изолированного церебрального васкулита, при паренхиматозном поражении головного мозга, как следствие тяжелого поражения ЦНС с характерной клинической картиной, с выступающими на первый план когнитивные нарушения и эпилептические припадками. В пользу данного диагноза свидетельствует положительный ответ на ГКС терапию и значительные резкие ухудшения состояния больного при любой отмены ГКС. Анализируя, данные состояния пациента от начала развития заболевания до настоящего времени (последняя госпитализация) можно сказать – данный случай с высокой вероятностью относится к неблагоприятным исходам, в пользу чего говорят изменения в цереброспинальной жидкости, поражение ствола мозга, наличие более двух атак за короткий промежуток времени, выраженная неврологическая или психическая симптоматика, в связи с которой больной нуждается в помощи окружающих, обострение заболевания при снижении дозы ГКС, прогрессирующее течение процесса в ЦНС.

В приведенном клиническом случае в развитии клинической картины заболевания симптомы поражения ЦНС выступают на первый план при полном отсутствии на сегодняшний день ревматологической патологии, хотя в начале заболевания жалобы были на артралгии и общий суставной синдром (август 2018 год). В диагностике на будущее для настороженности в плане аналогичных случаев необходимо учитывать, что наличие генерализованных судорожных приступов у пациентов старше 21-го года при наличии летучих суставного болевого синдрома, когнитивно – мнестических нарушений с присоединением рецидивирующего афтозного стоматита, язвочек гениталий, гипертермического синдром на фоне изменения в анализах крови (СОЭ, СРБ, КФК, коагулограмма) с характерной МРТ картиной (рассеянный очаги в головном мозге) с положительной динамикой на фоне приема пульс – терапии ГКС всегда должна проходить диф.диагностика системными васкулитами, изолированными васкулитами с преимущественным поражением ЦНС. Данный случай требует наблюдения и лечения у специалистов различных специальностей (ревматологи, неврологи, кардиологи, дерматологи, иммунологи) с выработкой общей тактики лечения для максимального сохранения здоровья и социальной адаптации пациента. К сожалению, у данного пациента прогноз не благоприятный с учетом психических нарушений, плохо поддающего лечения. Однако, пациент постоянно находится под наблюдением в динамике у врачей узких специальностей, что дает надежду на управление терапии заболевания.

Конфликт интересов.

Авторы статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

Финансирование.

Работа является инициативной и не имеет никакой финансовой поддержки со стороны третьих лиц.

Литература:

1. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета // Научно-практический ревматологический журнал. 2013; 51(1). С 52-58.

2. Баранов А.А. Клинико-иммунные аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях: автореф. дисс. канд. мед. наук. - Ярославль, 1998. С 78-80.

3. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. - Ярославль, 1999. С 100.

4. Пизова Н.В. Первичные системные васкулиты и поражение центральной нервной системы // Журнал неврологии и психиатрии, Ярославль 3, 2014, С. 98

5. Салихов И.Г., Богданов Э.И., Заббарова А.Т. Церебральные васкулиты: особенности клинических проявлений и принципы диагностики // Неврологический вестник. Казань, 2001. Т. XXXIII, вып. 3-4. - С.71-77

6. Семенова Е.Н. Васкулит // Неврологический журнал. 1996. № 3. С.24-27.

7. Тотолян Н.А., Готовчиков А.А., Кодзаева А.Ю. и др. Диагностика изолированного ангиита центральной нервной системы // С.-Петербург // Журнал неврологии и психиатрии. 2013, №2. С 32

8. Федченко В.В., Конев Б.М. Вторичные церебральные васкулиты: особенности клинических проявлений и диагностические возможности (часть 2) // Терапевтический архив. 1992. № 4. С.102-103

9. Akman-Demir C., Serdaroglu P., Tasci B. et al. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease, evaluation of 200 patients // Brain, 1999, 12, 2171-2181

10. Dillon M.J. Lupus // Neurology. 1998. Vol.7. P.259-265

11. Finelli P.P., Onyike H.C., Uphoff D.F. Neuro-Behcet syndrome // Neurology. 1997. Vol.49. P.1696-1699.

12. Kocek N., Islak C., Siva A. et al. CNS involvement in neuro-Behcet syndrome: an MR study // Am. J. Neuroradiol., 1999, 20, 1015-1024

13. Moore PM. Behcet's disease // J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry. 1998. Vol.65. - P.10-22

14. Neurology in Clinical Practice: principles of diagnosis and management / Ed. by Walter G. Bradley et al., 1995. Vol.2. P.1086-1089

References:

1. Alekberova Z.S. Bolezn' Bekhcheta [Behcet's disease]. *Nauchno-prakticheskii revmatologicheskii zhurnal*

[Scientific and practical rheumatological journal]. 2013; 51(1), pp. 52-58 [in Russian]

2. Baranov A.A. *Kliniko-immunnye aspekty patologii sosudov pri sistemnykh vaskulitakh i nekotorykh revmaticheskikh zabolovaniyakh* [Clinical and immune aspects of vascular pathology in systemic vasculitis and some rheumatic diseases]. - Jaroslavl', 1998. pp. 78-80 [in Russian]

3. Nasonov E.L., Baranov A.A., Shilkina N.P. *Vaskulity i vaskulopatii* [Vasculitis and vasculopathy]. - Jaroslavl', 1999. pp. 100 [in Russian]

4. Pizova N.V. *Pervichnye sistemnye vaskulity i porazhenie tsentral'noi nervnoi sistemy* [Primary systemic vasculitis and central nervous system damage]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], Jaroslavl' 3, 2014, p. 98 [in Russian]

5. Salihov I.G., Bogdanov Je.I., Zabbarova A.T. *Cerebral'nye vaskulity: osobennosti klinicheskikh proyavlenii i printsipy diagnostiki* [Cerebral vasculitis: features of clinical manifestations and principles of diagnosis]. *Nevrologicheskii vestnik* [Neurological newspaper]. Kazan', 2001. T. XXXIII, vyp. 3-4. pp.71-77 [in Russian]

6. Semenova E.N. *Vaskulit* [Vasculitis]. *Nevrologicheskii zhurnal* [Neurological magazine]. 1996. № 3. pp.24-27 [in Russian]

7. Totolyan N.A., Gotovchikov A.A., Kodzaeva A.Ju. i dr. *Diagnostika izolirovannogo angiita tsentral'noi nervnoi sistemy* [Diagnosis of isolated angiitis of the central nervous system]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry]. S.-Peterburg. 2013, 2. p. 32 [in Russian]

8. Fedchenko V.V., Konev B.M. *Vtorichnye cerebral'nye vaskulity: osobennosti klinicheskikh proyavlenij i diagnosticheskie vozmozhnosti (chast' 2)* [Secondary cerebral vasculitis: features of clinical manifestations and diagnostic capabilities (part 2)]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 1992. № 4. pp.102-103 [in Russian]

9. Akman-Demir C., Serdaroglu P., Tasci B. et al. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease, evaluation of 200 patients. *Brain*, 1999, 12, pp. 2171-2181

10. Dillon MJ. *Lupus* // Neurology.1998. Vol.7. - P.259-265

11. Finelli P.P., Onyike H.C., Uphoff D.F. Neuro-Behcet syndrome // Neurology.. 1997. Vol.49. P.1696-1699.

12. Kocek N., Islak C., Siva A. et al. CNS involvement in neuro-Behcet syndrome: an MR study. *Am. J. Neuroradiol.*, 1999, 20, 1015-1024

13. Moore PM. Behcet's disease // J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry. 1998. Vol.65. P.10-22

14. *Neurology in Clinical Practice: principles of diagnosis and management* / Ed. by Walter G. Bradley et al., 1995. Vol.2. P.1086-1089

Контактная информация:

Кунафина Дарья Ришатовна – ассистент кафедры неврологии и нейрофизиологии НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Республика Казахстан, г. Семей, улица Абая 103.

E-mail: doctor_dasha89@mail.ru

Телефон: +7 (777) 644 96 54

Мазмұны

Әдебиеттерге шолу

Syzdykbayev M.K., Temirgaliev M.B., Prokazyuk A.A., Sheinin A., Tokenov D.S., Mamayev A.M.

Modern tendency in treatment of patients with severe traumatic brain injury. Literary review

Жолмурзаева Р.С.

Дүниежүзілік медициналық практикадағы колоректалды обьр скринингіннің ұйымдастырушылық негіздері. Әдебиеттік шолу

Козыкенова Ж.У., Жетписбаев Б.А., Нурмадиева Г.Т., Уразалина Н.М., Ибрагимова Л.А.

Қалқанша безі ісіктерінде р53-байланыстырушы нәруыз 1 ошақтарының қалыптасуы: қалқанша безі канцерогенезінде геномды тұрақсыздықтың белсенділігі. Әдебиеттерді шолу

Мысаева Г.М., Горемыкина М.В., Манабаева Г.К.

Ревматоидты артрит және фертильдік қабілеті: әдебиеттерді шолу

Біртума зерттеулер

Тілегенова Ж.Ш., Жолдин Б.К., Кұдайбердиева Г.З., Абдрахманов А.С., Гржибовский А.М.

Біріншілік медико-санитарлық көмек беру деңгейінде артериялық гипертензиясы бар науқастардағы жүрекшелер жыбырының таралуы және байланысты факторлары

Махатова Ә.Р., Тулеутаева Р.Е.

Кардиоваскулярлы жүйенің патологиясы бар науқастарда статиндердің қауіпті және жағымсыз дәрі-дәрмектік өзара әрекеттесуі

Мамуров Ye.D., Мамуров D.U., Syzdykbayev M.K., Yoshihiro Noso

Optimized method of unilateral spinal anesthesia, preliminary results

Танатаров С.З.

Жабық контурда изофлюранды ұзақ қолданудың қауіпсіздігін эксперименталды талдау

Баймусанов А.Н., Масадыков А.С., Сиязбекова З.С., Шалгумбаева Г.М.

2008-2017 жж. Қазақстан Республикасында өңеш обырының эпидемиологиясы

Магзумов Ж.М., Масадыков А.С., Сиязбекова З.С., Шалгумбаева Г.М.

2008-2017 жылдары Қазақстандағы көмей обырының эпидемиологиясы

Авдеев А.В., Табаров А.Б., Бенберин В.В., Шаназаров Н.А., Каптагаева А.К., Жанабекова Л.Ж., Гизатуллина А.М., Жумагали Е.Е., Макалкина Л.Г., Сейдалин Н.К.

Қазақстандағы медициналық технологияларды госпитальдық бағалау: бір ұйымның 4 жылдық тәжірибесі

Чегедекова Ш.Б., Хисметова З.А., Кен Иноуе

Әлеуметтік контексте қосалқы репродуктивтік технологияларды енгізуден экономикалық тиімділік

Чегедекова Ш.Б., Хисметова З.А., Кен Иноуе

Әлеуметтік контексте қосалқы репродуктивтік технологияларды енгізуден экономикалық тиімділік

Клиникалық жағдай

Meliha Findik, Cemil Kavalci, Elif Kilicli, Afsin Emre Kayipmaz, Murat Muratoglu

Сирек кездесетін жағдай: иықтың артқы шығып кетуі

Кунафина Д.Р., Каймак Т.В.

Дәрігер – невропатологтың тәжірибесіндегі аутоиммунды аурулармен ассоциирленген шектелген церебральді васкулиттің клиникалық ағымының ерекшеліктер

Table Of Contents

Reviews

5-12 **Сыздыкбаев М.К., Темиргалиев М.В., Проказюк А.А., Шейнин А., Токенов Д.С., Мамаев А.М.**

Ауыр бас-ми жарақаты бар науқастарды емдеудегі заманауи бағыттар. Обзор литературы

13-24 **Zholmurzaeva R.S.**

Organizational basics of screening for colorectal cancer in world medical practice. Literature review.

25-37 **Kozykenova Zh.U., Zhetpisbaev B.A., Nurmadieva G.T., Urazalina N.M., Ibraqimova L.A.**

Formation of foci of P53 bound protein 1 in thyroid tumors: activation of genetic instability during thyroid carcinogenesis. Literature review.

38-43 **Myssayeva G.M., Goremykina M.V., Manabayeva G.K.**

Rheumatoid arthritis and fertility: literature review

Original articles

44-54 **Tlegenova Zh.Sh., Zholdin B.K., Kudaiberdieva G.Z., Abdrakhmanov A.S., Grijbovski A.M.**

Prevalence of atrial fibrillation and its correlates in hypertensive patients without coronary heart disease in primary care setting

55-66 **Makhatova A.R., Tuleutaeva R.E.**

Dangerous and undesirable drug interactions of statins in patients with cardiovascular disease

67-75 **Мамуров Е.Д., Мамуров Д.У., Сыздыкбаев М.К., Йошихиро Носо**

Бір жақты жұлын анестезия әдісін жетілдіру, алдын ала нәтижелері

76-82 **Tanatarov S.Z.**

Experimental analysis of safety of isoflurane long-term use in a closed loop

83-90 **Baimussanov A.N., Massadykov A.S., Siyazbekova Z.S., Shalgumbayeva G.M.**

Epidemiology of esophageal cancer in the Republic of Kazakhstan in 2008-2017

91-97 **Magzumov Zh.M., Massadykov A.S., Siyazbekova Z.S., Shalgumbayeva G.M.**

Epidemiology of larynx's cancer in Kazakhstan in 2008–2017

98-107 **Avdeyev A.V., Tabarov A.B., Benberin V.V., Shanazarov N.A., Kaptagayeva A.K., Zhanabekova L.Zh., Gizatullina A.M., Zhumagali Ye.Ye., Makalkina L.G., Seidalin N.K.**

Hospital-based health technology assessment in Kazakhstan: 4 years' experience of one unit

108-115 **Chegedekova Sh.M., Khismetova Z.A., Ken Inoue**

Economic efficiency of implantation of assisted reproductive technologies in a social context

Chegedekova Sh.M., Khismetova Z.A., Ken Inoue

Economic efficiency of implantation of assisted reproductive technologies in a social context

Clinical case

116-117 **Meliha Findik, Cemil Kavalci, Elif Kilicli, Afsin Emre Kayipmaz, Murat Muratoglu**

A rare case report: posterior dislocation of shoulder

118-125 **Kunafina D.R., Kaimak T.V.**

Associated with autoimmune disease, isolated cerebral vasculitis, clinical features in the practice of a neurologist

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, клинические случаи, краткие сообщения и отчеты о конференциях по широкому кругу вопросов, связанных с клинической медициной и общественным здоровьем. Основной читательской аудиторией журнала является биомедицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

Импакт-фактор по РИНЦ (Российская Федерация) – 0,683

Импакт-фактор по КАЗ БЦ (Республика Казахстан) – 0,161

С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://newjournal.ssmu.kz>

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

Адрес редакции:

Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. НАО «Медицинский университет Семей», редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 240.

Телефон редакции:

+7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

E-mail:

selnura@mail.ru, mail@ssmu.kz

НАО «Медицинский университет Семей»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Редакционно-издательский отдел.
071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.
Подписано в печать 28.04.2019 г.
Формат 60x90/8. Печать цифровая.
Усл. п. л. 15,8.
Тираж 500 экз.