



ISSN 2410 - 4280

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

ҒЫЛЫМ МЕН
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение



6, 2017

Министерство здравоохранения
Республики Казахстан

Учредитель:
Государственный медицинский
университет города Семей
Основан в 1999 году.

Журнал зарегистрирован в
Министерстве по инвестициям и
развитию Республики Казахстан
Комитете связи, информатизации и
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, ISI
(International society of Indexing),
NSD (Norwegian register for
scientific journals)

Подписной индекс 74611
в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://journal.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

Государственного медицинского

университета города Семей

Подписано в печать: 28.12.2017г.

Формат 60x90/8

Печать цифровая. Усл.п.л 18,5

Тираж 500 экз., зак.128

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

6, 2017

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:

доктор медицинских наук

Е.Т. Жунусов

Зам. главного редактора:

доктор медицинских наук,

А.А. Дюсупов

Международный редактор:

доктор медицины, профессор

А.М. Гржибовский (Норвегия / Россия)

Редакционный совет:

Р. Андерссон (Швеция), Ж.А. Арзыкулов (Казахстан),

С. Виткрафт (США), П. Гупта (Индия),

К. Даунинг (Гонконг), Ж.Ш. Жумадилов (Казахстан),

А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Япония),

А. Калиниченко (Россия), М.К. Кульжанов (Казахстан),

И. Лампл (Израиль), Ч. Ланд (США), В. Лесовой (Украина),

Р. Летфуллин (США), А. Марк (Великобритания),

Ю. Месарош (Венгрия), М. Миттельман (Израиль),

К. Пельтцер (Южная Африка), С. Саймон (США),

Я. Слезак (Словакия), Н. Такамура (Япония),

М.К. Телеуов (Казахстан), М. Хоши (Япония),

А. Цыб (Россия), Н.Ж. Чайжунусова (Казахстан)

Т.Ш. Шарманов (Казахстан), С. Ямашита (Япония)

Редакционная коллегия:

К.К. Джаксылыкова (Семей), М.Ж. Еспенбетова (Семей),

Г.А. Жуаспаева (Семей), Р.Л. Иванова (Семей),

Л.К. Каражанова (Семей), М.Р. Мадиева (Семей),

З.А. Манамбаева (Семей), Т.К. Раисов (Алматы),

Н.Р. Рахметов (Алматы), Т.Н. Хайбуллин (Семей),

Н.К. Шаймарданов (Семей)

The Ministry of Healthcare
of the Republic of Kazakhstan

Publisher:
Semey State Medical University
Established in 1999

Journal is registered in Ministry for investment and development of the Republic of Kazakhstan communication, informatization and information committee on 20 July 2015. 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, ISI (International society of Indexing), NSD (Norwegian register for scientific journals)

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

Website <http://journal.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 State medical university

Signed in press on December 28, 2017

Format 60x90/8. 18,5 Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 128

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

6, 2017

«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:

Doctor of medical science, professor

E.T. Zhunussov

Deputy Editor in Chief:

Doctor of medical science

A.A. Dyussupov

International editor:

MD, MPhil, Dr.med., professor

A.M. Grijibovski (Norway / Russia)

Editorial board:

R. Andersson (Sweden), Z.A. Arzykulov (Kazakhstan),

S. Vitcraft (USA), P. Gupta (India), K. Downing (Hong Kong),

Z.S. Zhumadilov (Kazakhstan), A. Zel (Hungary),

T. Ikeda (Japan), A. Kalinichenko (Russia),

M.K. Kulzhanov (Kazakhstan), I. Lampl (Israel),

C. Land (USA), V. Lesovoi (Ukraine), R. Letfullin (USA),

A. Mark (Great Britain), Y. Meszarosh (Hungary),

M. Mittelman (Israel), K. Peltser (South Africa),

S. Saimon (USA), Y. Slezak (Slovakia),

N. Takamura (Japan), M.K. Teleuov (Kazakhstan),

M. Hoshi (Japan), A. Tsyb (Russia),

N.Zh. Chayzhunussova (Kazakhstan),

T.Sh. Sharmanov (Kazakhstan), S. Yamashita (Japan)

Editorial staff:

K.K. Dzhaksalykova (Semey), M.Zh. Espenbetova (Semey),

G.A. Zhuaspaeva (Semey), R.L. Ivanova (Semey),

L.K. Karazhanova (Semey), M.R. Madieva ((Semey),

Z.A. Manambaeva (Semey), T.K. Raisov (Almaty),

N.R. Rakhmetov (Almaty), T.N. Khaibullin (Semey),

N.K. Shaimardanov (Semey),

Қазақстан Республикасы
денсаулық сақтау министрлігі

Құрылтайшы:
Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университеті

1999 негізі салынды

Журнал Қазақстан Республикасының
инвестициялар және даму министр-
лігі байланыс, ақпараттандыру және
ақпарат комитеті 2015 ж. 20 шілде
тіркелген. Мерзімді баспасөз
басылымын есепке қою туралы
күәлігі № 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, ISI (International
society of Indexing), NSD
(Norwegian register for scientific
journals) енгізілді.

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-
жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көш., 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 қаласының Мемлекеттік
медицина университетінің
баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 28.12.2017.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 18,5

Таралуы 500 дана. Зак.128

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

6, 2017

«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, профессор

Е.Т. Жүнүсов

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының докторы

А.А. Дюсупов

Халықаралық редакторы:

MD, MPhil, Dr.med, профессор

А.М. Гржибовский (Норвегия / Ресей)

Редакциялық кеңес:

Р. Андерссон (Швеция), Ж. А. Арзыкулов (Қазақстан),

С. Виткрафт (США), П. Гупта (Үндістан),

К. Даунинг (Гонконг), Ж. Ш. Жумадилов (Қазақстан),

А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Жапония),

А. Калининченко (Ресей), М.К. Кульжанов (Қазақстан),

И. Лампл (Израиль), Ч. Ланд (АҚШ), В. Лесовой (Украина),

Р. Летфуллин (АҚШ), А. Марк (Ұлыбритания),

Ю. Месарош (Венгрия), М. Миттельман (Израиль),

К. Пельтцер (Солтүстік Африка), С. Саймон (АҚШ),

Я. Слезак (Словакия), Н. Такамура (Жапония),

М.К. Телеуов (Қазақстан), М. Хоши (Жапония),

А. Цыб (Ресей), Н.Ж. Чайжунусова (Қазақстан),

Т.Ш. Шарманов (Қазақстан), С. Ямашита (Жапония)

Редакциялық алқа:

К.К. Джаксалыкова (Семей), М.Ж. Еспенбетова (Семей),

Г.А. Жуаспаева (Семей), Р.Л. Иванова (Семей),

Л.К. Каражанова (Семей), М.Р. Мадиева (Семей),

З.А. Манамбаева (Семей), Т.К. Раисов (Алматы),

Н.Р. Рахметов (Алматы), Т.Н. Хайбуллин (Семей),

Н.К. Шаймарданов (Семей)

Содержание**Методология научных исследований**

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М.
 Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS

Оригинальные исследования

Немальцова Е.В., Сухина Е.Н., Сухин В.С.
 Диагностическая значимость опухолевого маркера HE-4 в стадировании рака яичников

Олжаев С.Т., Лазарев А.В.
 Вспомогательная эндотелиотропная терапия при гепатоцеллюлярном раке

Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Косымбаева Е.О., Жабагина А.С., Назарова А.Р.

Анализ ранних и отдаленных результатов гипофракционированной лучевой терапии и внедрение данного метода в программу комплексного лечения рака молочной железы

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Жабагина А.С., Раисов Д.Т.

Анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы в зависимости от адъювантных режимов лучевой терапии

Жабагина А.С., Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Жабагин К.Т., Раисов Д.Т.

Сравнительная оценка косметических результатов лечения при стандартном, ускоренном и динамическом режимах лучевой терапии рака молочной железы

Каражанова Л.К., Насымбеков М.Р., Хайдарова О.В., Орехов А.Ю., Оспанова М.М.

Новые аспекты лечения хронической сердечной недостаточности: фокус на антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Токтаров Е.Н., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С., Бокембаев Н.А., Ерыгина Л.А., Мысаев А.О.

Математическое моделирование блокируемых штифтов методом конечных элементов

Обзор литературы

Чункаева Д.Д., Мансурова А.А.

К вопросу о микробиологической диагностике туберкулеза и лекарственной устойчивости. Обзор литературы

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Кулабухова Н.С., Даулетьярова М.А., Мур М.А.

Иммуногистохимические исследования в диагностике рака предстательной железы

Table Of Contents**Research methodology**

5-27 **Sharashova Ye.Ye., Kholmatoва K.K., Gorbatoва M.A., Grijbovski A.M.**
 Cox regression in health sciences using SPSS software

Original articles

28-42 **Nemaltsova K.V., Sukhina Ye.M., Sukhin V.S.**
 Diagnostic significance of the HE-4 tumor marker in the staging of ovarian cancer

43-52 **Olzhavev S.T., Lazarev A.V.**
 Auxiliary endothelium-trophic therapy at hepatocellular carcinoma

53-66 **Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S., Kossymbayeva Ye.O., Zhabagina A.S., Nazarova A.R.**

The analysis of the early and long-term results of the hypofractionated radiation therapy and implementation of this method in the complex treatment program of breast cancer

67-77 **Kossymbayeva Ye.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S., Zhabagina A.S., Raissov D.T.**

Long-term treatment results for breast cancer patients depending on adjuvant regimes of radiation therapy

78-87 **Zhabagina A.S., Kossymbayeva Ye.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S., Zhabagin K.T., Raissov D.T.**

Comparative evaluation of cosmetic results of treatment in standard, accelerated hypofraction and dynamic modes of radiation therapy of breast cancer

88-100 **Karazhanova L.K., Nasymbekov M.R., Khaidarova O.V., Orekhov A.Yu., Ospanova M.M.**

New aspects of treatment of chronic heart failure: focus on antagonists of mineralocorticoid receptors

101-115 **Tokhtarov Ye.N., Zhanaspayev M.A., Tlemisov A.S., Bokembayev N.A., Yerygina L.A., Myssayev A.O.**

Mathematical modeling of interlocking nails by the finite element method

Reviews

116-130 **Chunkayeva D.D., Mansurova A.A.**
 To the question of microbiological diagnosis of tuberculosis and drug resistance. Literature review

131-146 **Ospanov E.A., Adylkhanov T.A., Tokanova Sh.E., Semenova Yu.M., Kulabukhova N.S., Dauletyarova M.A., Moore M.A.**

Immunohistochemistry in the diagnostics of prostate cancer

Получена: 21 ноября 2017 / Принята: 10 декабря 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 614.2 + 303.4

ПРИМЕНЕНИЕ РЕГРЕССИИ КОКСА В ЗДРАВООХРАНЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАКЕТА СТАТИСТИЧЕСКИХ ПРОГРАММ SPSS

Екатерина Е. Шарашова ¹,

Камила К. Холматова ²,

Мария А. Горбатова ², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

Андрей М. Гржибовский ²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Арктический университет Норвегии, Тромсё, Норвегия;

² Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

³ Национальный Институт Общественного Здоровья, г. Осло, Норвегия;

⁴ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

⁵ Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия.

Резюме

В статье представлены теоретические основы проведения одного из наиболее популярных многомерных методов анализа дожития – регрессии Кокса. Данный метод анализа в большинстве случаев используется для определения независимого влияния потенциальных факторов риска на скорость наступления изучаемого события за изучаемый промежуток времени. На практическом примере описаны принципы проведения анализа пропорциональных рисков Кокса и основные принципы интерпретации полученной с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS информации.

Ключевые слова: анализ дожития, выживаемость, регрессионный анализ Кокса, пропорциональность рисков, SPSS.

Abstract

COX REGRESSION IN HEALTH SCIENCES USING SPSS SOFTWARE

Ekaterina E. Sharashova ¹,

Kamila K. Kholmatova ²,

Maria A. Gorbatova ², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

Andrej M. Grjibovski ²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

¹ Arctic University of Norway, Tromsø, Norway;

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

⁴ International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁵ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

In this paper presents theoretical bases of the Cox regression as one of the most popular multidimensional methods of survival analysis. This method of analysis in most cases is used to determine the independent influence of potential risk factors on the rate of occurrence of the event under study during the time period studied. The practical example describes the principles of Cox proportional hazard analysis and the basic principles of interpreting the information received with the SPSS application statistical software package.

Keywords: survival analysis, survival, Cox regression analysis, proportionality of risks, SPSS.

Түйіндеме

SPSS СТАТИСТИКАЛЫҚ БАҒДАРЛАМАЛАР ПАКЕТІН ПАЙДАЛАНУМЕН ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУДАҒЫ КОКС РЕГРЕССИЯСЫН ҚОЛДАНУ

Екатерина Е. Шарашова ¹,**Камила К. Холматова** ²,**Мария А. Горбатова** ², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>**Андрей М. Гржибовский** ²⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>¹ Норвегия Арктикалық университеті, Тромсё, Норвегия;² Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;³ Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;⁴ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;⁵ Солтүстік - Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

Мақалада өмір сүру Кокс регрессиясын - талдаудың ең белгілі көпшамалы әдістерінің бірін өткізудің теориялық негіздері берілген. Көптеген жағдайларда талдаудың осы әдісі зерделенетін уақыт арасындағы зерттелетін жағдайдың орнауы жылдамдығына қауіптің әлеуетті факторларының тәуелсіз әсерін анықтау үшін қолданылады. Тәжірибелік үлгіде Кокс пропорционалдық қауіптеріне талдау өткізу принциптері және ақпараттың SPSS қолданбалы статистикалық бағдарламалары пакеті көмегімен алынған интерпретациялар негізгі принциптері.

Негізгі сөздер: өмір сүруге жетуді талдау, өміршеңдік, Кокс регрессиялық талдауы, қауіптердің пропорционалдығы, SPSS.

Библиографическая ссылка:

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и Здравоохранение. 2017. №6. С. 5-27.

Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Grijbovski A.M. Cox regression in health sciences using spss software. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 5-27.

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. SPSS статистикалық бағдарламалар пакетін пайдаланумен денсаулық сақтаудағы Кокс регрессиясын қолдану // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 5-27.

В предыдущем выпуске журнала мы начали изучение принципов использования анализа выживаемости. Данные, изменяющиеся во времени, исследуются группой методов, обобщенно называемых анализом наступления события (event history analysis) или анализом дожития (survival analysis). Кратко напомним основные понятия, которые лежат в основе методов оценки выживаемости. Анализ дожития относится к статистическим подходам изучения зависимости возможного наступления события от времени. Исторически сложилось так, что термин «дожитие» подразумевал возможный летальный исход, однако, в медицине под

событием может рассматриваться также и выздоровление, и рецидив заболевания, и любые исходы, которые интересны для изучения относительно времени их возникновения [13].

Как уже упоминалось, наиболее распространенными методами являются таблицы выживаемости (life / mortality tables), метод Каплана–Мейера (Kaplan–Meier method), которые мы рассмотрели ранее, регрессия Кокса (Cox Regression) и регрессия Кокса с зависящими от времени переменными (Cox regression with time dependent covariates) [10, 19, 20]. В данной статье будет рассмотрен подробно регрессионный анализ Кокса и

упомянут регрессионный анализ Кокса с зависящими от времени предикторами.

Регрессия Кокса, которую также называют моделью пропорциональных рисков (Cox proportional hazards model), изучает зависимость времени дожития (survival time) от независимых переменных (predictor variables). Этот полупараметрический метод предполагает прогнозирование риска наступления события (hazard risk) для рассматриваемого объекта и оценивает влияние независимых переменных на этот риск. При этом риск наступления события является функцией, зависящей от времени, и выявляет вероятность наступления события для объектов, которые находятся в группе риска [15]. Никаких предположений о виде функции интенсивности/риска не делается, в этом состоит непараметрическая часть метода. Однако все переменные должны линейно влиять на логарифм функции риска наступления события, что составляет параметрическую компоненту метода.

Объектом исследования может быть индивид (пациент), для которого прогнозируется риск наступления события. По причине того, что объект уже попал под наблюдение и исследуется, он автоматически входит в группу риска, т.е. в любой промежуток времени с ним может случиться интересующее исследователя событие. Суть определения события состоит в том, чтобы выяснить, имеется ли риск того, что объект умрет, выздоровеет или с ним произойдет другое интересующее исследователя событие, в рассматриваемый период времени.

Также в модель включены независимые переменные (predictors) - характеристики объекта (например, возраст, пол пациента, сопутствующие заболевания и др.), которые могут влиять на риск наступления события.

Регрессия Кокса, как и все вышеперечисленные методы оценки дожития, имеет принципиальную особенность в контексте построения выборки: ее объем и структура до наступления события могут меняться. Это объясняется тем, что время не является определенным, вернее, оно определено только у тех объектов, у которых событие наступило. Для остальных участников выборки показатель времени остается неизвестным, т.к. событие может вовсе не произойти. Кроме того, объекты наблюдения

могут более не подлежать участию в исследовании в связи с изменением обстоятельств. Таким образом, с течением времени данные могут содержать неполную информацию – являться цензурированными (censored) [2]. Цензурирование является практически универсальным свойством данных анализа дожития, наиболее распространенной формой которого является правостороннее цензурирование - время наблюдения истекает или объект удаляется из исследования до того, как наступит событие (например, пациенты могут быть еще живы к концу исследования или выходят из-под наблюдения по разным причинам). Левосторонним цензурирование считается в том случае, если начало пребывания в группе риска неизвестно. Очень редко цензурирование может быть интервально-цензурированным, когда соблюдаются оба первых условия вместе. Последних двух вариантов исследования следует избегать в научной деятельности. Кроме того, в модели дожития цензурирование должно быть независимым от возможного значения риска для объекта, иначе результат будет искажен [11].

При анализе данных дожития две функции представляют фундаментальный интерес – это функция дожития (survivor function) и функция риска (hazard function) [1, 10, 12, 14, 20].

Пусть переменная T является временем дожития (survival time). Эта переменная отражает время, прошедшее от начала исследования (например, время от постановки диагноза) до события (например, смерти пациента по причине этого заболевания). Значения T можно рассматривать, как имеющие распределение вероятностей (probability distribution). Предположим, что функция плотности вероятности (probability density function) случайной величины T задается как $f(T)$. Тогда распределение вероятностей функции T в момент времени t выражается формулой [11, 16]:

$$F(T) = \Pr(T < t) = \int_0^t f(t) dt$$

Функция дожития, $S(T)$ – это вероятность, что объект исследования выживет (событие не

наступит) по прошествии времени T . Тогда формула будет иметь вид:

$$S(T) = \Pr(T \geq t) \\ = 1 - F(T)$$

Функция риска (hazard function) – это вероятность, что событие наступит в течение ничтожно малого временного интервала, учитывая, что объект доживает до начала этого интервала. Математическим выражением для этой функции будет:

$$h(T) = \lim_{\Delta T \rightarrow 0} \frac{\Pr(T \leq t < (T + \Delta T) | T \leq t)}{F(T + \Delta T) - F(T)} \\ = \lim_{\Delta T \rightarrow 0} \frac{\Delta F(T)}{\Delta T} \\ = \frac{f(T)}{S(T)}$$

Кумулятивная функция риска (cumulative hazard function) $H(T)$ – это сумма частот индивидуальных рисков от начала исследования до времени T :

$$H(T) = \int_0^T h(u) du$$

Таким образом, функция риска является производной от функции кумулятивного риска. Отношение функции кумулятивного риска к функции кумулятивного дожития выражается формулами:

$$S(T) = e^{-H(T)}$$

$$H(T) = -\ln(S(T))$$

Насколько мы можем судить по этим формулам, функция плотности вероятности, функция риска и функция дожития – математически взаимосвязаны [18].

Отношение между риском наступления события и независимыми переменными выражается формулой:

$$h(T) = h_0(T) e^{\sum_{i=1}^p x_i \beta_i}$$

где
 T – время;

x_1, \dots, x_p – независимые переменные (предикторы).

$h_0(T)$ – основной риск наступления события (baseline hazard rate), одинаковый для всех объектов наблюдения (при условии, что значения всех независимых переменных равны 0, то есть они никоим образом не влияют на исход);

β_1, \dots, β_p – регрессионные коэффициенты (regression coefficients);

В этой модели регрессионные коэффициенты указывают на влияние каждого предиктора на функцию риска, и при увеличении значения предиктора на единицу, если значения остальных переменных неизменны, риск наступления события возрастает в e раз [11].

Таким образом, в регрессии Кокса нас будут интересовать три вида показателей: исход, период наблюдения, предикторы. Если бы нас интересовали только исход и предикторы, то мы могли бы воспользоваться для анализа методом логистической регрессии [8]. Если бы мы были заинтересованы в оценке исхода относительно времени, то можно было бы провести анализ методом Каплана-Мейера или построения таблиц дожития [3]. Только в регрессии Кокса мы можем оценить влияние множества предикторов на исход с учетом периода наблюдения.

По форме модель пропорциональных рисков схожа с моделью логистической регрессии, при оценке последней используется метод максимального правдоподобия (log-likelihood, -2LL в SPSS). Попытка использовать для оценки продолжительности жизни или других показателей критерий максимального правдоподобия, привела к необходимости решать интегральные уравнения (в связи с наличием цензурированных случаев), что представляет собой достаточно трудоемкий процесс. Для оценки модели пропорциональных рисков Д.Р. Коксом для восстановления зависимостей при анализе выживаемости предложен метод частичного правдоподобия (partial likelihood), который позволяет оценить значения компонент вектора коэффициентов модели, доставляющие максимум так называемой частичной функции максимального правдоподобия, и строить эффективные в

вычислительном отношении процедуры оценки, но по принципу идентичен методу максимального правдоподобия [8, 11]. Данный метод так же показывает, какая часть информации осталась не объясненной после применения модели для наших фактических данных. Модель обладает меньшей предсказательной способностью, если значения этого показателя возрастают [8]. В программе SPSS данный показатель модели с предикторами сравнивается с показателем базовой модели (без предикторов), которая приписывает всем объектам выборки значение исхода, которое чаще встречается в реальной выборке (в нашей выборке у 161 (58,1%) пациента ККТ не зарегистрирована).

В регрессии Кокса (как и в логистической регрессии) нулевая гипотеза (предиктор не имеет связи с зависимой переменной, т.е. его регрессионный коэффициент значимо не отличается от нуля) проверяется при помощи критерия Wald. Если регрессионный коэффициент значимо отличается от нуля, то независимая переменная вносит значимый вклад в предсказательную способность модели [13].

Показатель $-2LL$ достаточно сложен для интерпретации, поэтому используется коэффициент $\text{Exp}(B)$, который показывает во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу.

Для применения регрессии Кокса необходимо соблюдение целого ряда критериев [17]: в основе регрессии Кокса имеется три базовых предположения относительно переменных, которые будут представлены первыми в списке. Следует также учитывать условия, которые являются значимыми для всех методов анализа дожития и были представлены в предыдущей статье [3]:

1. все предикторы независимы. Если выявлено взаимное влияние независимых переменных, то в модель необходимо включить функцию взаимодействия этих факторов;

2. все переменные линейно влияют на логарифм функции риска наступления события;

3. риск наступления события для любых двух объектов в любой интервал времени пропорционален. Например, если риск

развития инфаркта миокарда у мужчин в два раза выше, чем у женщин в возрасте пятидесяти лет, то он останется таким же в возрасте шестидесяти лет или любом другом возрасте. Условие подразумевает предположение о мультипликативной зависимости между функцией интенсивности и логлинейной функцией ковариат и является главным для построения модели в регрессии Кокса без зависимых от времени переменных. Данное предположение также называют гипотезой о пропорциональности рисков. Хотя естественно, что данное условие не всегда соблюдается, даже для представленного примера риск развития инфаркта миокарда у мужчин и женщин к возрасту 60-70 лет становится примерно одинаковым;

4. момент начала и окончания исследования (возникновения исхода или окончания периода наблюдения) или интервал наблюдения в единицах времени должны быть точно определены для каждого члена выборки;

5. определение исхода и момент его возникновения также должны быть четко зафиксированы;

6. цензурированные и нецензурированные наблюдения не должны отличаться по выживаемости друг от друга;

7. методы оценки выживаемости и определения исхода одинаковы на протяжении всего исследования;

8. условия, которые влияют на выживаемость, не меняются в ходе исследования;

Особенностью кодировки исхода в базе данных для удобства работы с программным обеспечением является то, что наличие исхода за период наблюдения должно быть закодировано единицей, а его отсутствие – нулем.

Рассмотрим регрессию Кокса на примере уже знакомого исследования, проведенного в Архангельске, главной целью которого было выявление предикторов осложнений и факторов, влияющих на прогноз пациентов с инфарктом миокарда при различных вариантах нарушения углеводного обмена. Сплошная выборка была сформирована из пациентов в возрасте до восьмидесяти лет, госпитализированных, в первые пять суток инфаркта миокарда. Данные 275 пациентов, которые прошли пероральный тест толерантности к глюкозе для диагностики

нарушений углеводного обмена и были выписаны из стационара, использовались для оценки отдаленного прогноза. В течение двух лет была оценена частота возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: смерть от сердечно-сосудистого заболевания, повторный инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, госпитализация по поводу ишемической болезни сердца, реваскуляризация. Все перечисленные исходы затем были объединены и, конечным событием для анализа являлась комбинированная конечная точка (ККТ). В базе данных фиксировалась дата возникновения первого из данных исходов для пациента. Более подробно ознакомиться с основными результатами исследования можно в опубликованных ранее статьях [4-7].

Как мы уже упоминали, период наблюдения должен быть закодирован каким-либо интервалом времени (то есть количеством дней, месяцев и т.д.). Если в базу данных отдельно внесены даты возникновения

инфаркта миокарда и первого неблагоприятного сердечно-сосудистого события, то необходимо перекодировать их в одну переменную, обозначающую непосредственно интервал времени между двумя событиями, с помощью меню «Transform» на панели инструментов, далее подменю «Date and Time Wizard» или «Compute variable», что было подробно описано в предыдущей статье [3]. То есть время наблюдения пациента начиналось от даты возникновения инфаркта миокарда до момента возникновения любого первого из перечисленных сердечно-сосудистых событий, до выпадения пациента из-под наблюдения или до момента истечения двух лет после инфаркта миокарда (цензурирование). Присвоим имя новой переменной (duration days CEP, период наблюдения в днях для ККТ).

Для выполнения анализа дожития методом регрессии Кокса в SPSS на панели инструментов необходимо выбрать меню «Analyze», в нем – раздел «Survival», затем «Cox regression» (рис.1).

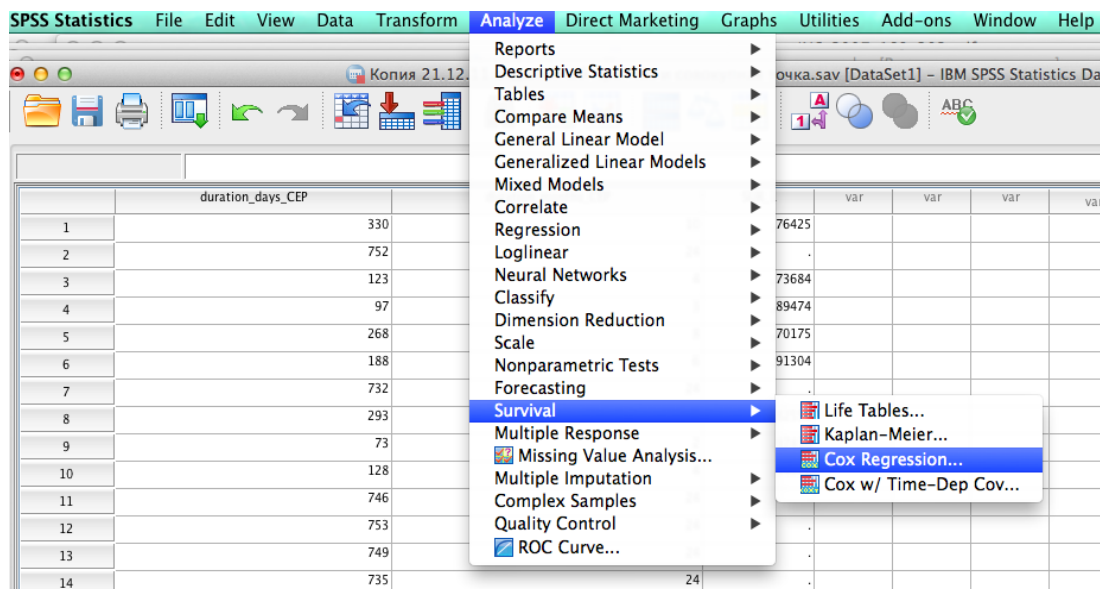


Рисунок 1. Выбор регрессии Кокса на панели инструментов.

В открывшемся диалоговом окне (рис. 2) в строку «Time» внесем переменную, обозначающую период времени наблюдения (период наблюдения в днях для ККТ), путем выделения самой переменной из списка в окне слева и нажатием на стрелку рядом со строкой, в строку «Status» внесем переменную, кодирующую изучаемый исход (в нашем случае, ККТ). Затем нажмем на «Define event» и внесем в появившемся окне с строку «Single value» значение переменной, которым мы

отмечали в базе наличие исхода (рис. 3). В нашем примере это значение переменной «комб_без_некоронарных»=1. Отметим, что переменная, обозначающая исход, не обязательно должна быть закодирована дихотомической (да/нет, 0/1). Ниже в этом окне представлены строки для внесения интервала значений непрерывной переменной (например, если в качестве исхода нас интересует развитие у пациента ожирения I степени, и у нас есть непрерывная переменная «индекс

массы тела» ($\text{кг}/\text{м}^2$), то исходом для нас будут служить ее значения в интервале 30,0-34,99 $\text{кг}/\text{м}^2$ и для внесения нескольких значений из списка значений категориальной переменной (например, если значения того же индекса массы тела в базе зашифрованы в качестве категорий (0 – норма, 1 – избыточная масса

тела, 2 – ожирение I степени, 3 – ожирение II степени, 4 – ожирение III степени), а в качестве исхода нас будет интересовать сам факт наличия ожирения, то в строку «List of values» мы поочередно можем внести значения 2, 3, 4, добавляя их кнопкой Add в квадратное поле в центре окна.

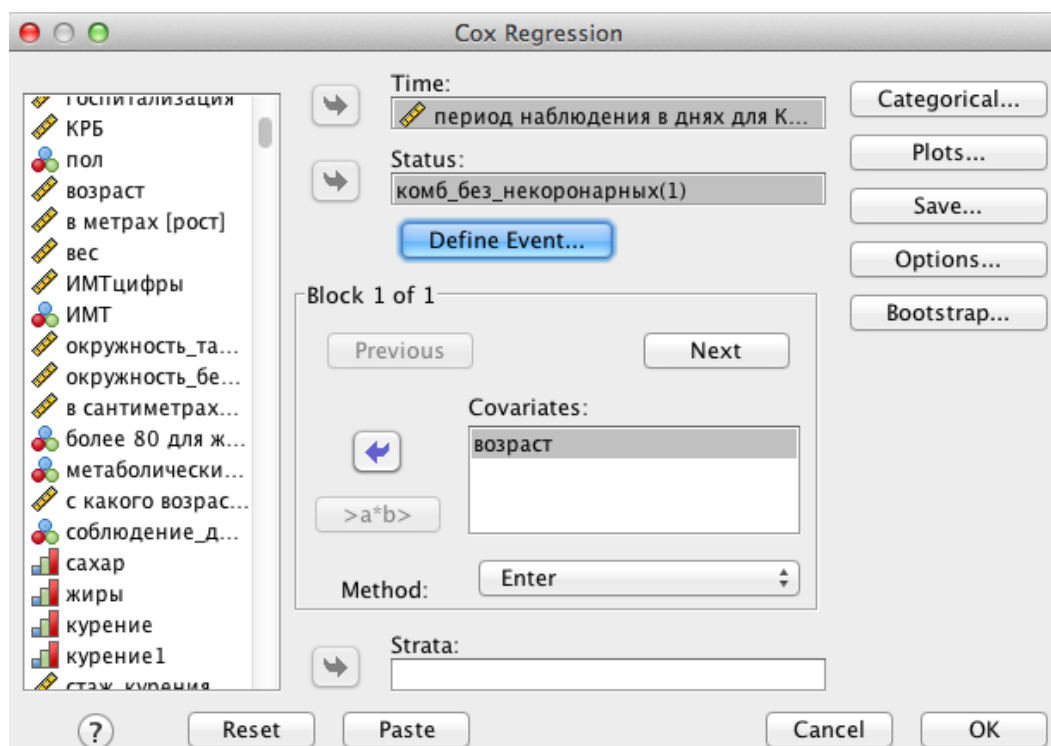


Рисунок 2. Диалоговое окно «Cox regression».

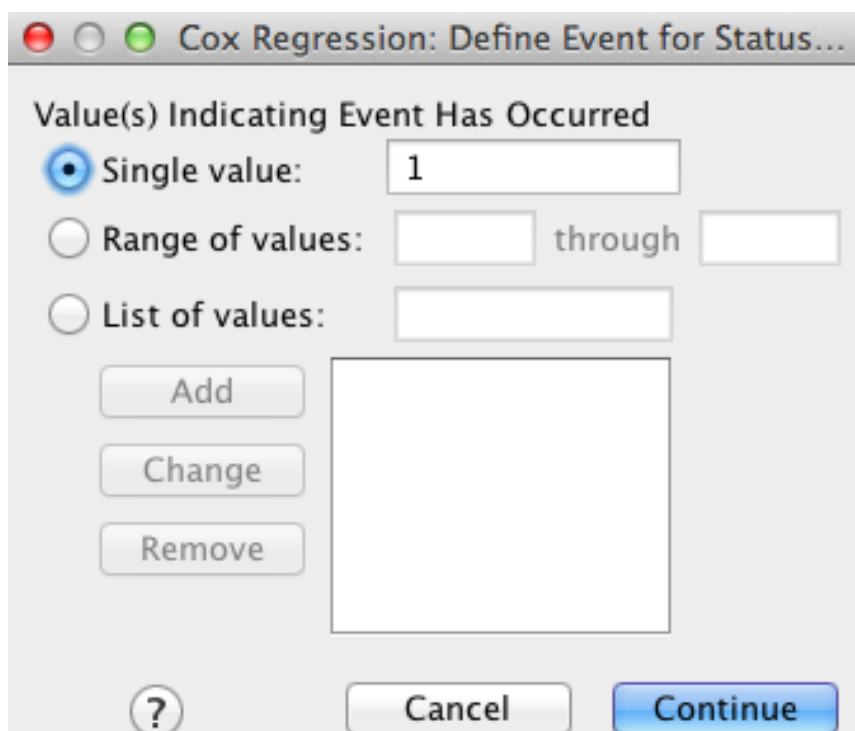


Рисунок 3. Диалоговое окно «Cox Regression: Define event».

Далее из списка переменных внесем в раздел «Covariates» интересующие нас независимые переменные (предикторы или ковариаты). Сначала проведем простой регрессионный анализ Кокса с учетом воздействия на зависимую переменную только одной независимой переменной «возраст». По умолчанию все независимые переменные считаются непрерывными. В нашем случае переменная также количественная, поэтому дополнительно ничего предпринимать не нужно.

Далее предлагается выбрать метод введения предикторов в модель. В связи с тем, что у нас пока всего один предиктор, то

выбор метода не имеет значения, оставим по умолчанию метод «Enter». Рассмотрим особенности методов введения на примере множественной регрессии Кокса.

Справа в окне построения графиков «Plots» (рис. 4) можно выбрать интересующие нас графики четырех возможных видов (отметим Survival). По умолчанию график будет построен по точкам, где независимая переменная имеет свое среднее значение, поэтому после названия переменной в скобках указывается слово «Mean». Если нас заинтересует какое-либо другое значение предиктора, то можно указать его в разделе «Change Value/Value».

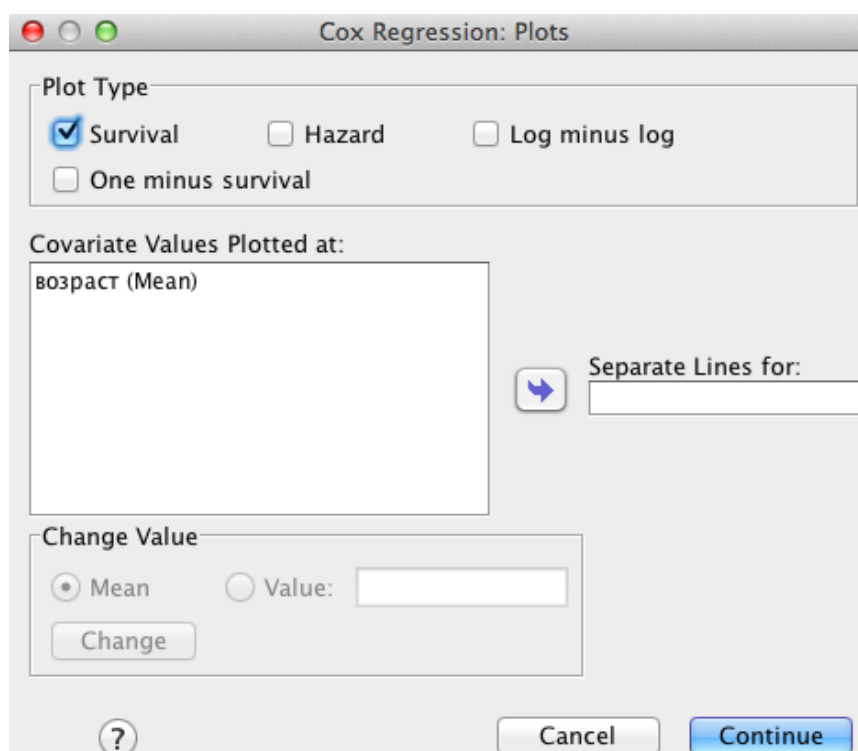


Рисунок 4. Диалоговое окно «Plots».

В разделе «Save» имеется возможность сохранить значения моделируемых функций (риска, вероятности дожития) для каждого члена выборки в качестве новой переменной в базе данных. Это позволит в дальнейшем работать отдельно с этой переменной, в том числе строить графики, отображающие данную переменную в других графических редакторах [1]. Отметим «Hazard function».

В окне «Options» должен быть отмечен пункт «доверительные интервалы для $\exp(B)$ » (CI for $\exp(B)$). Запустим анализ путем нажатия на кнопку ОК.

Оценка результатов анализа. Как и в любом регрессионном анализе первая часть

вывода содержит данные о базовой модели (Block 0), значение $-2LL$ для модели без предикторов составляет 1205,451. Затем представлена модель с одной независимой переменной «возраст» (Block 1). В одной таблице представлены значения нескольких тестов для оценки качества построенной модели. Мы видим (рис. 5), что для модели с одной переменной значения $-2LL$ уменьшилось (1200,597), значение χ^2 составляет 4,861, на уровне значимости 0,027 (overall (score) test), что не позволяет нам принять нулевую гипотезу, значит, предиктор улучшает предсказательную способность модели. В данной таблице также

представлены значения тестов likelihood ratio test, χ^2 при сравнении модели с таковыми из предыдущего шага (χ^2 при этом представляет собой разность между -2LL шагов 0 и 1) и блока (разность между значениями -2LL

блоков), но так как у нас модель одна и имеет единственный предиктор, то эти два показателя идентичны. Чаще всего показатели всех тестов имеют одну тенденцию и близки по значениям [17].

Omnibus Tests of Model Coefficients^a

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
1200,597	4,861	1	,027	4,854	1	,028	4,854	1	,028

a. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Рисунок 5. Оценка коэффициентов модели с одним предиктором.

Далее следует таблица с переменными, вошедшими в модель (рис. 6). В модели Кокса нет константы. Коэффициент регрессионного уравнения (B) для единственного фактора «возраст» составляет 0,021 (однако его сложно

интерпретировать, так как значение регрессионного коэффициента не дает информации о силе влияния переменной риск развития исхода).

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
возраст	,021	,009	4,834	1	,028	1,021	1,002	1,040

Рисунок 6. Переменные в уравнении регрессии (Шаг 1).

Далее в таблице представлены стандартная ошибка коэффициента B (S.E.); критерий Вальда (Wald, критерий значимости коэффициента B для соответствующей независимой переменной, зависит от значения критерия и числа степеней свободы (df)); статистическая значимость критерия Вальда (Sig., при значениях <0,05 независимая переменная вносит значимый вклад в предсказательную способность модели); Exp(B) – экспонента B или e^B , отражает отношение рисков [2]. При увеличении возраста на один год риск более раннего наступления исхода увеличиваются в 1,021 раза или на 2,1%. Границы 95% ДИ (95,0% CI for Exp(B)) отражают, в каких пределах с вероятностью 95% находится значение этого коэффициента для популяции, из которой была сформирована изучаемая выборка. То есть ежегодно для членов популяции риск развития исхода может возрастать на 0,2-4,0%. Чем шире будут границы интервала, тем менее точно значение коэффициента b отражает его значение переменной для генеральной совокупности, и наоборот. Можно предложить другой вариант интерпретации: при увеличении возраста на десять лет риск развития исхода увеличивается в $1,021^{10}$ (1,23) раз или на 23%. Тем не менее, это не

свидетельствует о том, что данная переменная линейно связана с логарифмом функции риска. На данном этапе можно лишь предположить, что в этой связи присутствует линейный компонент. Для подтверждения требуется отдельный анализ, который будет представлен далее.

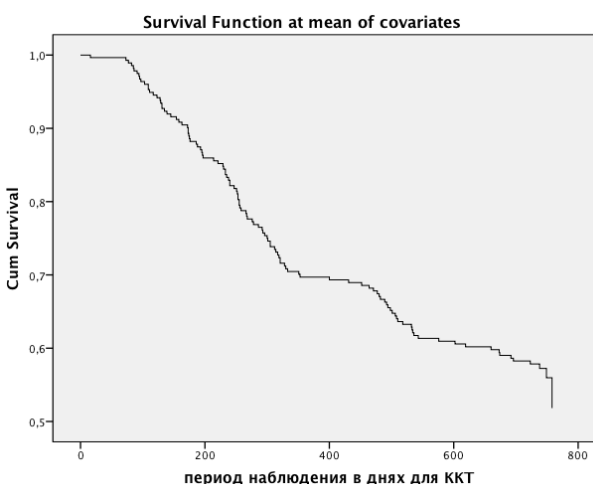


Рисунок 7. График кумулятивной выживаемости (вероятности, что ККТ не случится) в течение периода наблюдения при среднем значении переменной «возраст».

На рисунке 7 отражена графически вероятность того, что у пациента в возрасте 60,5 лет (средний возраст пациентов нашей выборки), не будет зарегистрирована ККТ в

течение периода наблюдения. Средний возраст в выводе представляется в отдельной таблице перед графиком. Каждая точка на кривой показывает, какова вероятность того, что усредненный пациент (то есть имеющий средние значения всех предикторов) нашей выборки не будет иметь ККТ, оставшись в выборке до момента времени, который мы выберем по оси абсцисс.

В регрессионном анализе Кокса можно оценивать независимый вклад нескольких предикторов одновременно.

Изучим влияние следующих переменных: возраст, пол, класс тяжести инфаркта миокарда, наличие в анамнезе артериальной гипертензии и мало изученный фактор лептин (адипокин, белок со свойствами гормона, вырабатываемый клетками жировой ткани и обладающий рядом функций в организме; рядом исследований доказано его неблагоприятное влияние на прогноз при инфаркте миокарда).

В диалоговом окне «Cox regression» в строках «Time» и «Status» оставим прежние переменные, в раздел «Covariates» внесем интересующие нас независимые переменные.

В подменю «Categorical» обозначим, что переменные пол, класс тяжести инфаркта миокарда, наличие артериальной гипертензии являются категориальными и отметим для них первую категорию как референтную.

Выберем метод введения предикторов в модель. Можно использовать метод форсированного ввода, Enter (все переменные одновременно вводятся в модель), метод последовательного ввода, forward, и метод последовательного исключения переменных, backward. При использовании двух последних пошаговых методов мы выбираем только ряд независимых переменных. Программа затем определяет порядок включения их в модель на основании предсказательной способности предикторов (наиболее значимо коррелирующий признак вводится первым). Включение предикторов в модель заканчивается, когда при добавлении очередного из них предсказательная способность модели статистически значимо не улучшается. Метод пошагового исключения Backward является противоположностью описанного метода. Подробно мы останавливались на методах введения в модель переменных при изучении

множественного линейного регрессионного анализа [9]. Используем Enter.

В окне построения графиков «Plots» выберем Survival и Hazard. Мы можем выбрать отдельные графики функции риска для значений категориальных или дихотомических переменных, внося интересующую нас переменную (выберем переменную «класс тяжести инфаркта») в окно «Separate Lines for».

В разделе «Save» отметим «Survival function» и «Hazard function», «DfBeta(s)», «Partial residuals».

В окне «Options» выберем «доверительные интервалы для $\exp(B)$ » (CI for $\exp(B)$) и «Correlation of estimates» (для проверки первого условия применения регрессии Кокса).

Оценка результатов анализа. На рисунке 8 представлены принципы кодирования категориальных переменных. Так как для всех переменных мы выбрали первую категорию в качестве категории сравнения, то нам будут посчитаны значения относительно женского пола, первого класса тяжести инфаркта миокарда и отсутствия артериальной гипертензии). Во втором столбце таблицы содержится информация о количестве объектов, которое принадлежит к каждой группе. В связи с тем, что определение уровня лептина было произведено только у 25% пациентов, в анализ отдаленного прогноза были включены 83 пациента. -2LL для базовой модели составило 360,223. Значение этого показателя для модели с предикторами значимо ниже (-2LL=332,409, $\chi^2=27,813$, $p<0,001$), то есть наша модель обладает большей предсказательной способностью по сравнению с базовой.

Наибольший интерес для оценки независимого влияния предикторов представляют данные на рисунке 10. Если значение $\exp(B)$ или отношения рисков больше единицы, то положительное значение данного фактора будет являться фактором, связанным с риском развития исхода, если меньше единицы – то будет ассоциировано с увеличением времени дожития (то есть выступать защитным фактором относительно исхода). Факторами, имеющими независимое влияние на риск развития ККТ, являются уровень лептина, наличие артериальной гипертензии и возраст пациента. Увеличение возраста, уровня лептина, факт наличия артериальной гипертензии связаны с

увеличением риска развития ККТ. Вариант оформления результатов регрессионного анализа Кокса представлен ниже в таблицах №1-2. Желательно отражать в таблице №1 все анализируемые переменные. Принцип построения таблицы №2 заключается в том, что простой регрессионный анализ проводится с учетом каждого предиктора, затем отбираются статистически значимые из них и вводятся в множественную модель. В модель

также можно включить общепризнанные факторы риска (в нашем примере «пол», «артериальная гипертензия»), независимо от его влияния в нашей выборке. Следует обратить внимание, если бы мы использовали способ отбора переменных для многофакторного анализа через простой анализ, то переменная «артериальная гипертензия» вообще могла бы не быть учтена.

Categorical Variable Codings^{a,d,e}

		Frequency	(1) ^c	(2)	(3)
пол ^b	0=женский	28	1		
	1=мужской	55	0		
Класс_тяжести ^b	1=1	6	1	0	0
	2=2	32	0	1	0
	3=3	27	0	0	1
	4=4	18	0	0	0
АГ ^b	0=нет	13	1		
	1=есть	70	0		

- a. Category variable: пол
- b. Indicator Parameter Coding
- c. The (0,1) variable has been recoded, so its coefficients will not be the same as for indicator (0,1) coding.
- d. Category variable: Класс_тяжести
- e. Category variable: АГ

Рисунок 8. Кодирование категориальных переменных.

Omnibus Tests of Model Coefficients^a

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
332,409	24,290	7	,001	27,813	7	,000	27,813	7	,000

a. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Рисунок 9. Оценка коэффициентов модели с несколькими предикторами.

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
возраст	,034	,017	4,172	1	,041	1,034	1,001	1,068
пол	,080	,367	,048	1	,827	1,084	,528	2,225
АГ	1,230	,475	6,713	1	,010	3,423	1,349	8,681
лептин	,018	,005	14,811	1	,000	1,018	1,009	1,027
Класс_тяжести			2,429	3	,488			
Класс_тяжести(1)	-1,617	1,059	2,332	1	,127	,198	,025	1,581
Класс_тяжести(2)	-,097	,414	,055	1	,815	,907	,403	2,044
Класс_тяжести(3)	-,026	,407	,004	1	,950	,975	,439	2,166

Рисунок 10. Переменные в уравнении регрессии (Шаг 1).

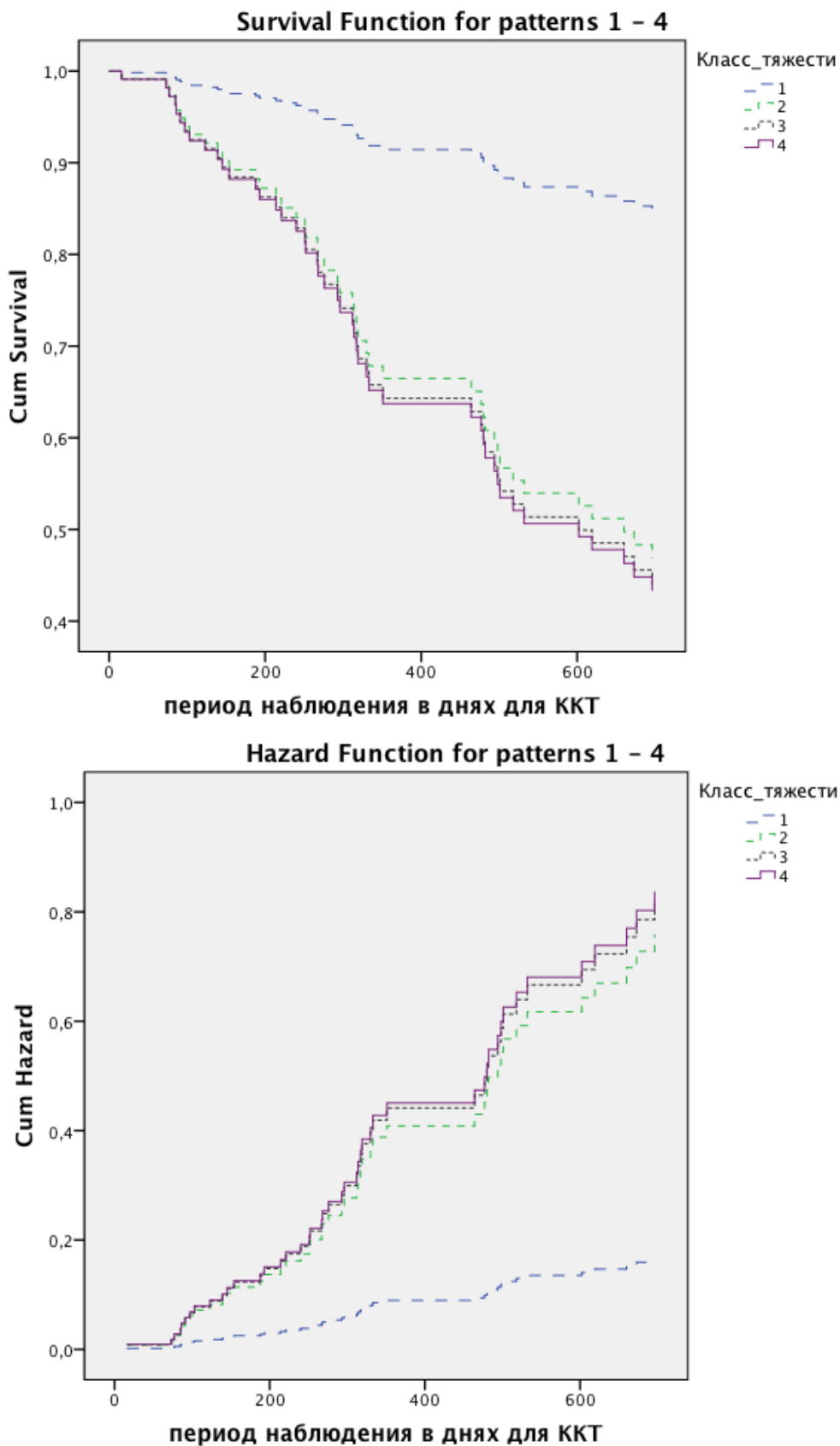


Рисунок 11. Графики кумулятивной выживаемости (вероятности, что ККТ не случится) и кумулятивного риска развития ККТ в течение периода наблюдения в зависимости от класса тяжести инфаркта миокарда (p=0,487).

На графиках кумулятивной выживаемости и риска развития изучаемого исхода (являющихся зеркальным отображением друг

друга) построены четыре кривых согласно классу тяжести инфаркта миокарда (рис. 11). Визуально можно отметить, что прогноз

благоприятнее у пациентов с первым классом тяжести инфаркта, тогда как у пациентов с 2-4 классом прогноз практически не отличается. Однако, данные различия статистически не

значимы, данный предиктор не является значимым в модели (что может быть связано с небольшим объемом выборки).

Таблица 1.

Результаты множественного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития комбинированной конечной точки у пациентов с инфарктом миокарда.

Показатель	B (SE)	95% ДИ для exp B		
		Нижний	Exp B	Верхний
Возраст, г.	0,03 (0,02)*	1,00	1,03	1,07
Пол, муж	0,08(0,37)	0,53	1,08	2,23
АГ ранее	1,23 (0,48)**	1,35	3,42	8,68
Лептин, нг/мл	0,02 (0,01)***	1,01	1,02	1,03
2 КТ ИМ	-1,62 (1,06)	0,03	0,20	1,58
3 КТ ИМ	-0,10 (0,41)	0,40	0,91	2,04
4 КТ ИМ	-0,03 (0,41)	0,44	0,98	2,17

Примечание. Хи-квадрат модели 24.29, p=0.001. * <0,05, ** =0,01, *** <0,001.

B – регрессионный коэффициент, SE – стандартная ошибка, ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия в анамнезе, КТ ИМ – класс тяжести инфаркта миокарда (референсная категория – 1 класс тяжести ИМ)

Таблица 2.

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития комбинированной конечной точки у пациентов с инфарктом миокарда.

Показатель	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Лептин, нг/мл	1,01	1,01-1,02	0,001	1,02	1,01-1,03	<0,001
Возраст, г.	1,02	1,00-1,04	0,028	1,03	1,00-1,07	0,041
Пол, муж	1,36	0,93-1,99	0,115	1,08	0,53-2,23	0,827
АГ ранее	1,12	0,68-1,85	0,662	3,42	1,35-8,68	0,010

Примечание. ОР – отношение рисков (Hazard ratio), ДИ – доверительный интервал, АГ – артериальная гипертензия в анамнезе.

Перейдем к проверке необходимых условий проведения регрессионного анализа Кокса.

Для проверки первого условия, что все предикторы тесно не коррелируют друг с другом (условие отсутствия коллинеарности),

мы отмечаем «Correlation of estimates» в окне «Options» (построим корреляционную матрицу). Корреляции между регрессионными коэффициентами переменными представлены на рисунке 12.

Correlation Matrix of Regression Coefficients

	возраст	пол	АГ	лептин	Класс_тяжес ти(1)	Класс_тяжес ти(2)
пол	-,340					
АГ	,246	,054				
лептин	,300	-,378	,455			
Класс_тяжести(1)	,091	-,041	,051	-,020		
Класс_тяжести(2)	,088	,105	,140	,033	,242	
Класс_тяжести(3)	-,087	,073	,145	,003	,237	,620

Рисунок 12. Корреляционный матрикс регрессионных коэффициентов.

Согласно корреляционному матриксу выявлены корреляции очень слабой (до 0,2),

слабой (0,2-0,5) и средней (0,5-0,7) силы, что не мешает применению модели.

Только сильные корреляционные связи (>0,7 или >0,9 по данным различных источников) могут повлиять на результаты анализа [1, 8]. Если мы выявили сильные связи или хотим проверить связи средней силы, то в регрессионный анализ следует включить переменную, отображающую взаимосвязь предикторов, путем выделения двух переменных и нажатия на кнопку >a*b>. Еще одним вариантом исключения взаимодействия является включение в модель

только одного из сильно коррелирующих между собой предикторов (если такой вариант возможен).

В качестве примера введем в модель переменную, отражающую взаимодействие предикторов «артериальная гипертензия» и «лептин». Данная переменная значимо не влияет на риск развития ККТ, поэтому в данном случае взаимодействие переменных, способное оказать влияние на модель, мы исключаем (рис. 13).

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
пол	,088	,368	,057	1	,811	1,092	,530	2,248
возраст	,034	,016	4,297	1	,038	1,034	1,002	1,068
Класс_тяжести			2,434	3	,487			
Класс_тяжести(1)	-1,616	1,063	2,312	1	,128	,199	,025	1,595
Класс_тяжести(2)	-,097	,434	,050	1	,822	,907	,388	2,122
Класс_тяжести(3)	-,020	,422	,002	1	,962	,980	,429	2,240
АГ	1,237	1,120	1,219	1	,269	3,445	,383	30,961
лептин	,018	,005	11,755	1	,001	1,018	1,008	1,028
АГ*лептин	,000	,010	,000	1	,996	1,000	,981	1,019

Рисунок 13. Переменные в уравнении регрессии (Шаг 1) с дополнительной переменной, отражающей взаимодействие предикторов.

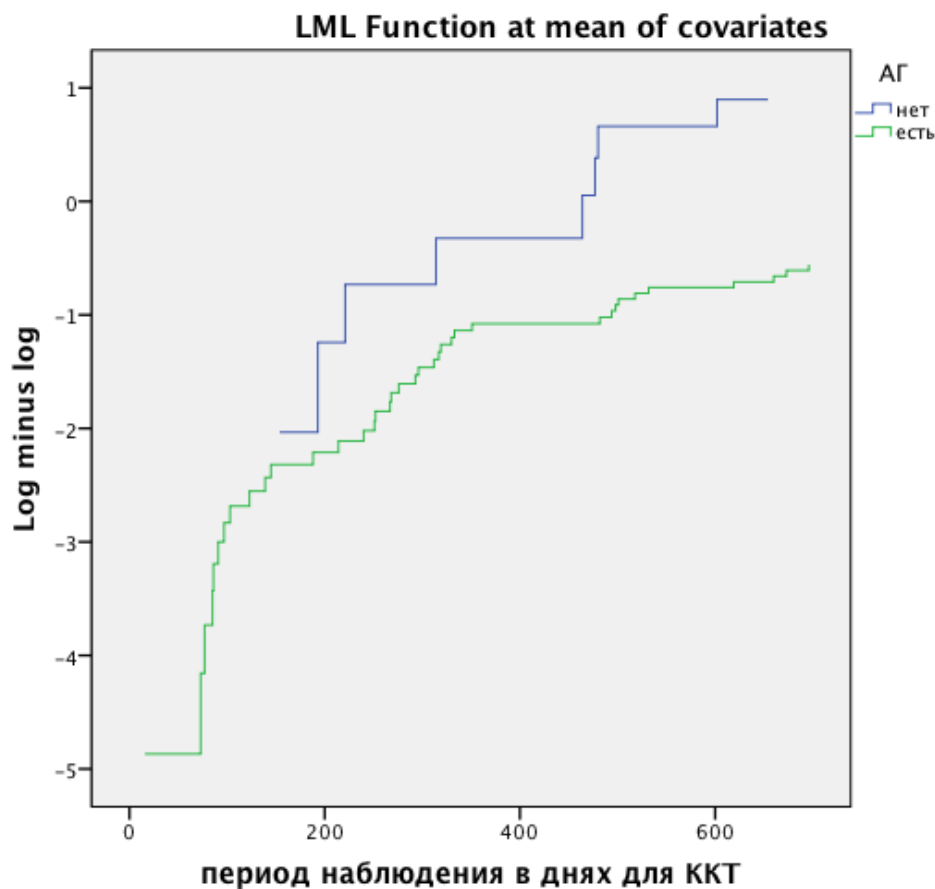


Рисунок 14. График «Log minus log» в зависимости от наличия/отсутствия артериальной гипертензии.

Затем мы проверим третье условие. Для тестирования того, что риск наступления события для любых двух объектов в любой интервал времени пропорционален, возможны следующие способы: если необходимо проверить категориальную переменную, то можно оценить и сравнить базальные функции риска для каждой категории этой переменной; для категориальных и количественных переменных, мы можем создать переменную взаимодействия между изучаемым предиктором и временем и оценить, отличается ли значение коэффициента новой переменной от нуля в уравнении регрессии Кокса.

Например, если сравнить двух пациентов одинакового возраста, пола, класса тяжести инфаркта и с равным уровнем лептина, но при этом у одного будет артериальная гипертензия, а у другого нет, то функции риска могут не быть пропорциональны в любой момент времени на протяжении периода наблюдения и их отношение может иметь зависимость от времени. Для оценки гипотезы следует провести регрессионный анализ Кокса со стратификацией по артериальной гипертензии. Откроем диалоговое окно «Cox regression», все оставляем так же, за исключением того, что переменную «АГ» из раздела «Covariates» перенесем в раздел «Strata» (то есть, стратифицируя по наличию гипертензии, мы не сможем оценить этот

показатель в модели). В разделе Plots отметим «Log minus log», так как для оценки пропорциональности рисков необходимо оценить именно этот тип графика (рис. 14).

Если исходные функции риска пропорциональны, то кривые на графике будут параллельными. Мы видим, что линии более или менее параллельны, однако немного расходятся, поэтому для точного вывода о соблюдении данного условия проверим эту переменную вторым способом. Зайдем в «Analyze», в раздел «Survival», затем «Cox regression with time dependent covariates». В появившемся окне «Expression for T_COV_» необходимо выбрать период времени, который будет отражать время в новой переменной «Time (T)», которая автоматически появится в начале списка переменных в окне слева. Нам нужно создать переменную времени, эквивалентную зависимой переменной. Выберем переменную «период наблюдения в днях», разделим ее на 30, то есть она будет эквивалентна зависимой переменной и будет отражать период наблюдения в нашем исследовании в месяцах. После нажатия на кнопку «Model» откроется окно, аналогичное таковому в простой регрессии Кокса (рис. 15), построим модель с учетом только переменной «артериальная гипертензия».

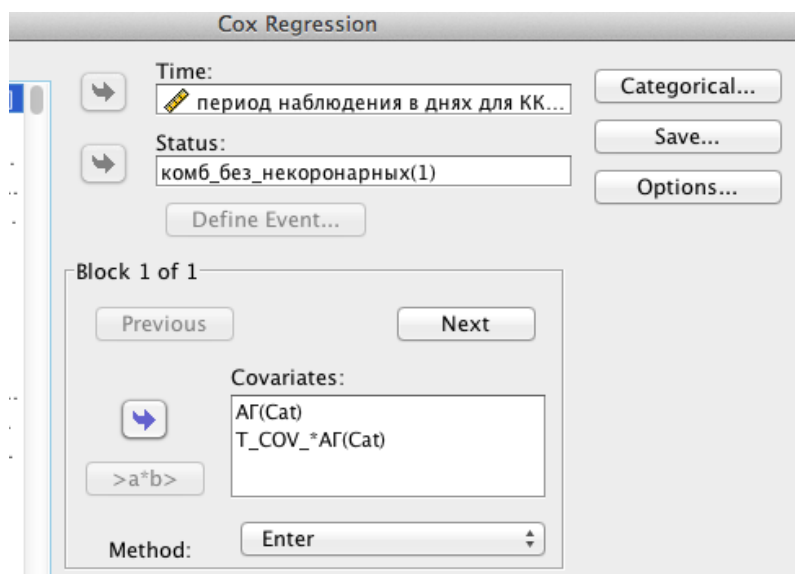


Рисунок 15. Диалоговое окно «Cox regression with time-dependent covariates».

В таблице оценки регрессионных коэффициентов (рис. 16) мы видим, что нет эффекта взаимодействия переменной «артериальная гипертензия» с переменной

времени, поэтому третье условие соблюдено. Аналогичным образом мы проверили соблюдение этого условия для всех предикторов.

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
АГ	,104	,257	,165	1	,685	1,110	,671	1,837
T_COV_*АГ	-5,095	201,946	,001	1	,980	,006	,000	4,833E+169

Рисунок 16. Переменные в уравнении регрессии (Шаг 1) с дополнительной переменной, отражающей взаимодействие предиктора и переменной времени.

Условие пропорциональности рисков также может нарушать наличие нетипичных случаев. Предложено несколько способов их выявления: the Schoenfeld, the Martingale, the Deviance, the Score, DfBETAs, Leverage Displacement, LMAX и др. [16, 17]. Рассмотрим наиболее широко применяемые из них.

«Выскакивающие» случаи (outliers) – случаи, для которых модель работает плохо, в линейном и логистическом регрессионном анализе оценивались с помощью анализа остатков (residuals). Остатки представляют собой разность между реальным и предсказанным значением зависимой переменной для каждого объекта выборки. В регрессии Кокса невозможно подсчитать остатки, так как не определяется предсказанное значение исхода, поэтому используются не фактические остатки, а их эквивалент, где вместо предсказанного используется «аппроксимированное» (fitted) значение (хотя их традиционно называют «остатками»). Для выявления выскакивающих случаев можно рассчитать несколько видов количественных эквивалентов остатков: частичные остатки Шёнфельда (partial Schoenfeld residuals), мартингальные остатки (Martingale residuals), генерализованные остатки отклонений (deviance residuals), остатки Кокса-Снелла (Cox-Snell). В результате анализа будут выявлены два варианта объектов: те, кто живет долго, несмотря на высокий предсказанный риск; те, кто получает исход рано, будучи в группе низкого риска его развития. Подробно разберем анализ остатков Шёнфельда, представленный в SPSS, и изучим метод оценки мартингальных остатков, в связи с тем, что он может быть использован для оценки как третьего, так и второго условий применения регрессии Кокса.

Частичные остатки Шёнфельда рассчитываются для каждого предиктора

модели с учетом нецензурированных объектов выборки и представляют собой разность фактического значения ковариаты и условно ожидаемого взвешенного среднего, где веса определяются согласно шкалам риска (risk scores) [16, 17]. Наибольшую диагностическую ценность для анализа условия пропорциональности рисков представляет график значений остатков, отложенный относительно времени (Hosmer и Lemeshow (1999); Therneau и Grambsch (2000)). Если условие пропорциональности соблюдается, то остатки будут распределены случайным образом вокруг горизонтальной линии относительно ноля, если не соблюдается, то в их расположении будет прослеживаться какой-либо тренд. Частичные остатки будут рассчитаны для всех переменных, если в разделе «Save» мы отметим «Partial residuals». Мы видим, что для переменной «лептин» остатки распределены равномерно, а для переменной «класс тяжести инфаркта миокарда 1» выявлен один случай, который дальше всех отстоит от ноля, тем не менее его значение располагается в пределах [1], что не является нарушением условия (рис. 17).

Маргинальные остатки измеряют разность между вероятностью того, что у объекта в группе риска случится изучаемый исход и предсказанным количеством случаев согласно модели. Максимальное значение такого остатка равно единице, минимальное – минус бесконечность. Высокое отрицательное значение остатков будет у случаев из группы высокого риска развития исхода, которые при этом имеют длительный период выживаемости. Мартингальные остатки не представлены в выводе SPSS автоматически, но их можно рассчитать через меню Transform, Compute variable по формуле martingale=event (ККТ) - haz_1. Последний показатель мы сохранили через меню «Save»/«Hazard function» при проведении регрессионного анализа Кокса.

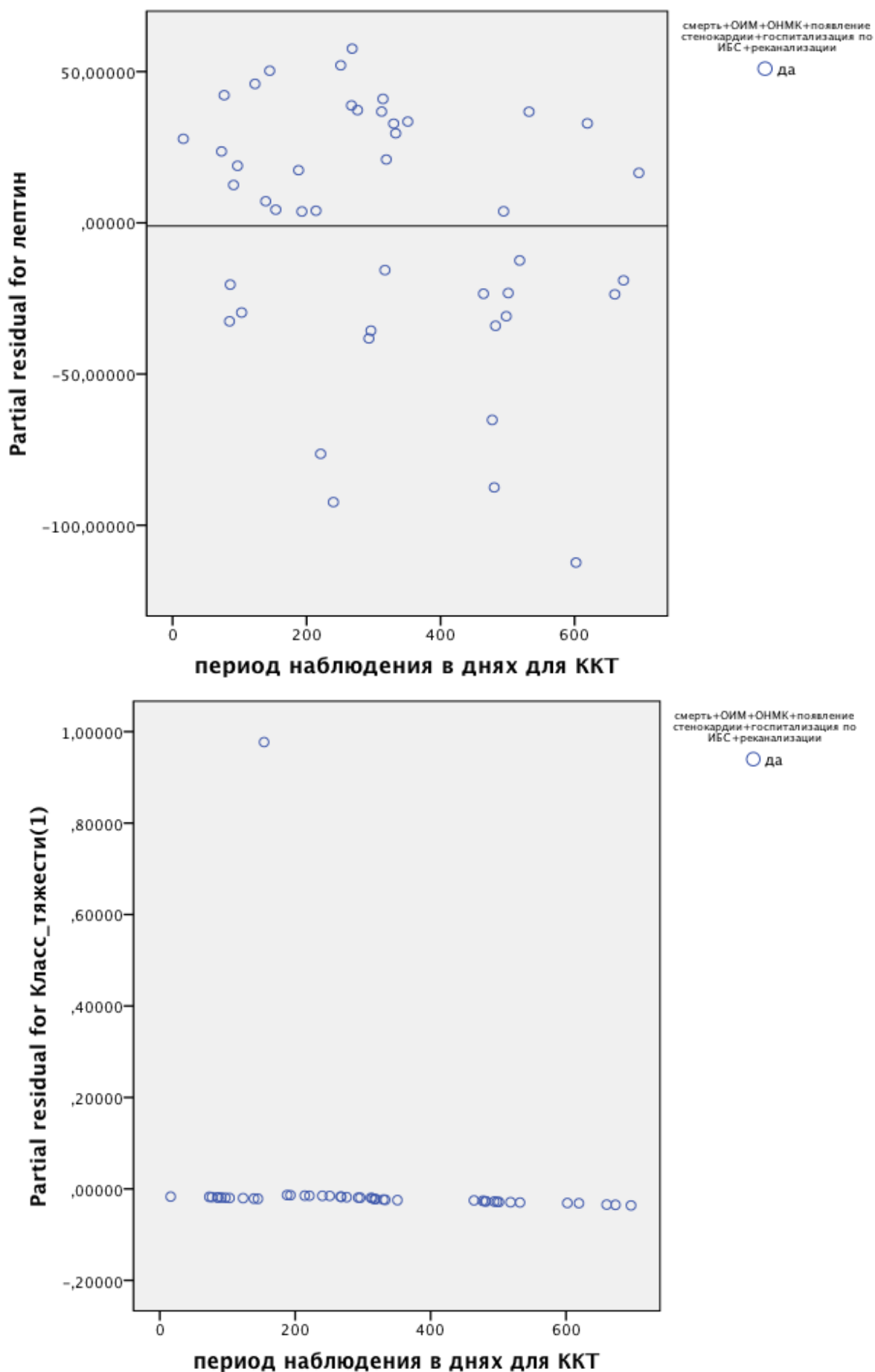


Рисунок 17. Скатерограммы распределения частичных остатков Шёнфельда для переменных «лептин», «класс тяжести инфаркта миокарда 1» согласно периоду наблюдения.

Проверим данное условие на количественной переменной «лептин». Построим скаттерограмму зависимости значений мартингаловых остатков от уровней лептина (меню «Graphs», «Legacy dialogs»,

«Scatter/dot», «Simple scatter») (рис. 18). Остатки расположены равномерным облаком около нуля, значения нескольких из них расположены в пределах $|2|$, что также не является нарушением условия (рис. 19).

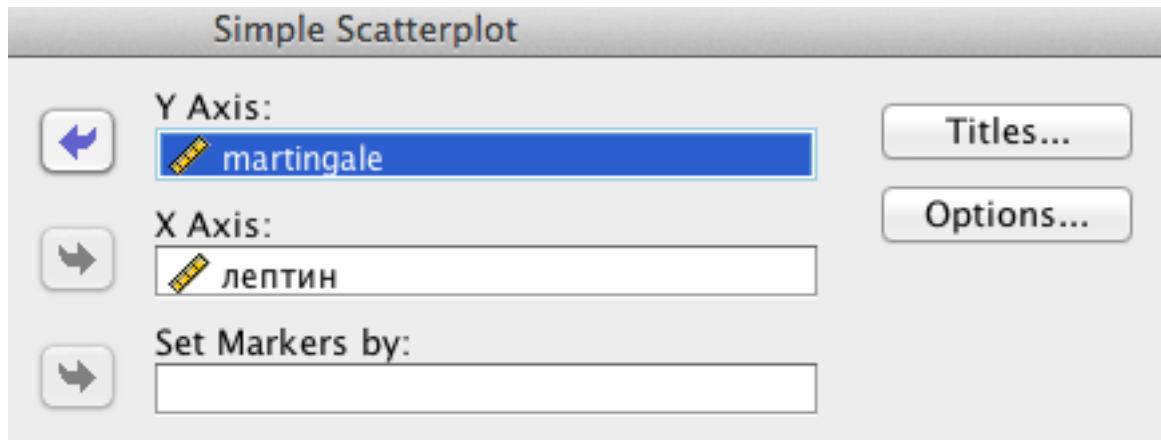


Рисунок 18. Диалоговое окно «Graphs: Simple Scatterplot».

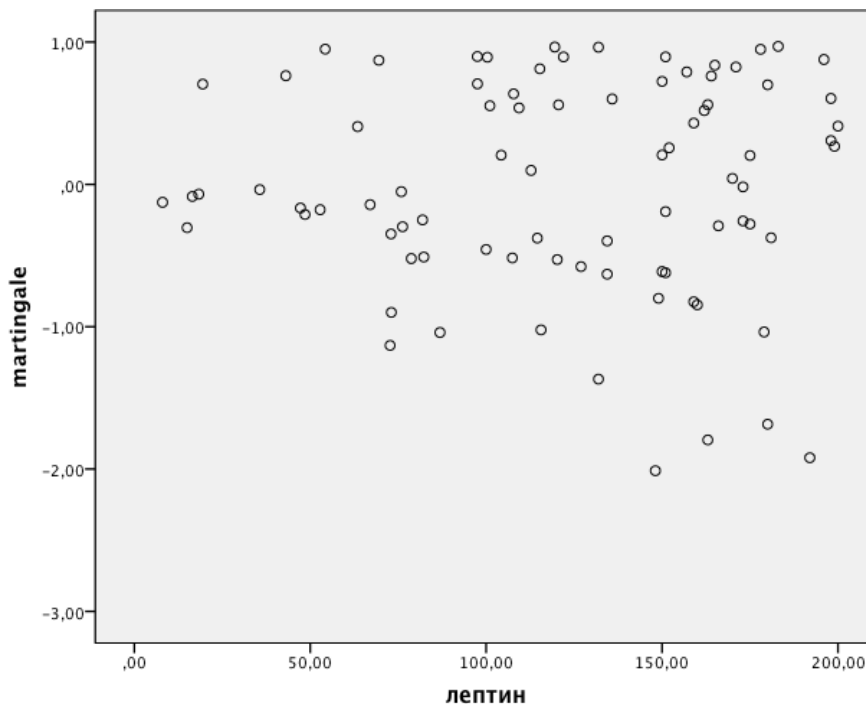


Рисунок 19. Скатерограмма зависимости мартингаловых остатков от значений лептина.

Нам также необходимо оценить случаи, оказывающие влияние на модель (influential cases). При выполнении анализа с исключением случая, оказывающего влияние на модель (influential case), регрессионные коэффициенты модели изменяются. По этой разнице, которая рассчитывается в SPSS и сохраняется в базе под именем DfBeta для каждого объекта, можно оценить степени влияния отдельного случая на предсказательную способность модели. Однако, размер показателей будет зависеть от единиц измерения каждого из предикторов,

поэтому выявить универсальное критическое значение показателя, выше которого случаи будут считаться «оказывающими сильное влияние на модель», достаточно проблематично. Рекомендуется использовать значения $>|1|$ или $>|2|$ [9]. Проверку можно провести или через меню «Frequencies», где внесем в окно для анализа все сохраненные в базе DfBetas, а в меню «Statistics» выберем максимальное и минимальное значение; или построив графики (рис. 20) зависимости значений DfBetas от любой из переменных (выберем DfBetas переменной «КТ ИМ 1» от

значений переменной «порядковый номер», выделив разными маркерами варианты исхода). Число случаев, остатки которых выходят за пределы 2 или 3 стандартных отклонений, не должно превышать 5% или 1% от объема изучаемой выборки, иначе построенная модель будет обладать низкой предсказательной точностью и/или плохо соответствовать имеющимся данным. Визуализация поможет нам также оценить направление отклонения от нуля значений

DfBetas, что значения DfBetas расположены хаотичным облаком около нуля независимо от исхода. Значение только одного уже выявленного ранее случая незначительно превышает пределы |1|, но не превышает пределы |2| (рис. 21). Таким образом, мы не выявили случаев, оказывающих сильное влияние на модель. В сомнительных случаях следует провести регрессионный анализ повторно с исключением выявленных случаев и оценить, насколько изменится итоговая модель.

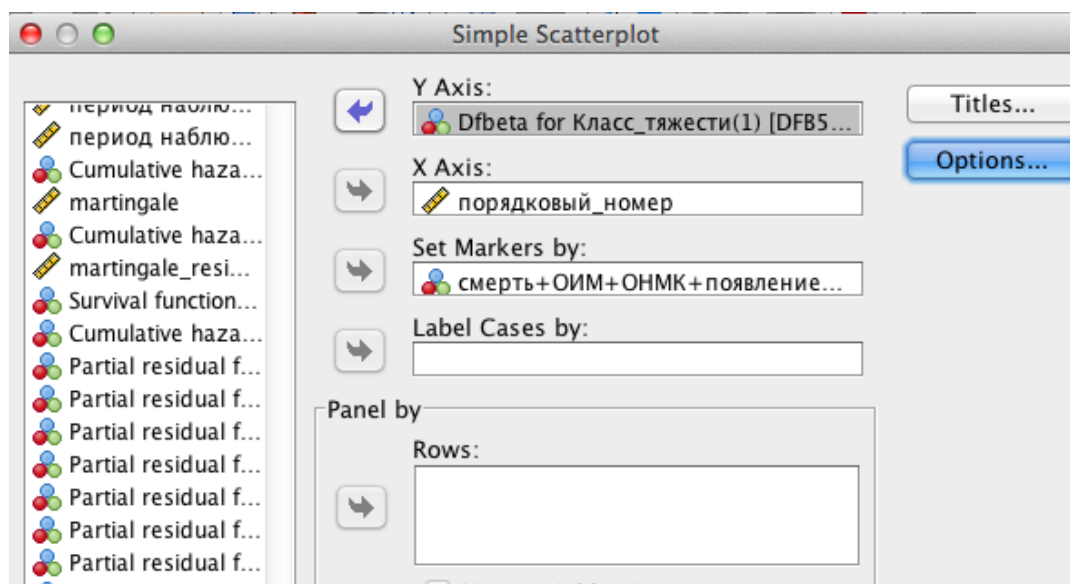


Рисунок 20. Диалоговое окно «Scatter/Dot» для построения скаттерограммы для DfBetas переменной «класс тяжести инфаркта миокарда 1» с разделением относительно исхода.

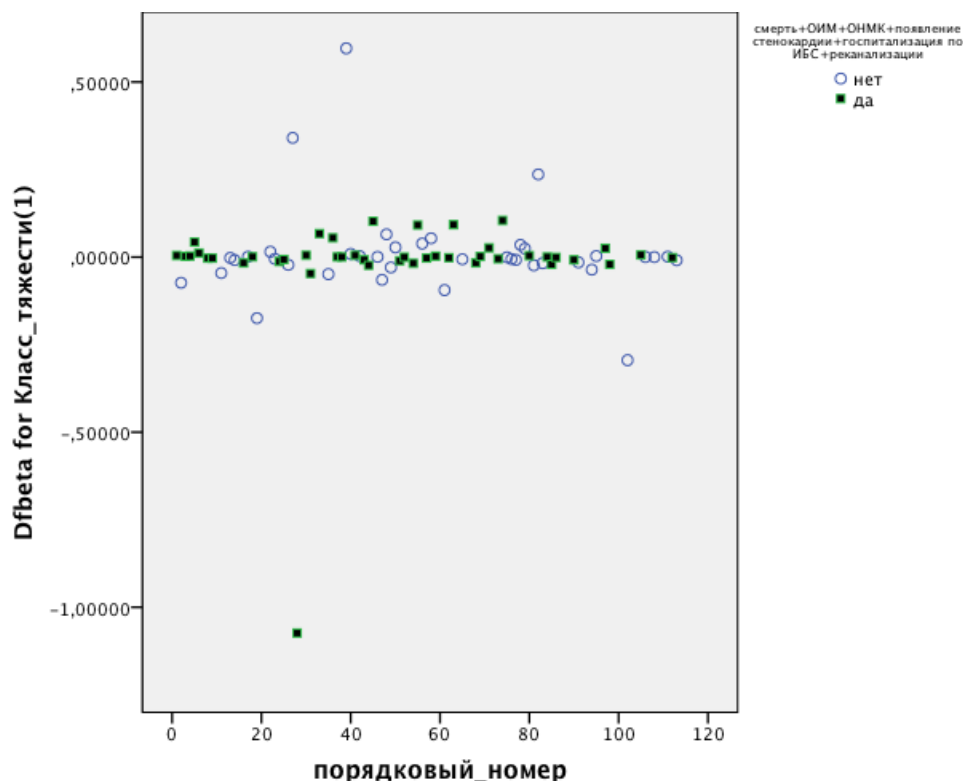


Рисунок 21. Скаттерограмма для DfBetas переменной «класс тяжести инфаркта миокарда 1» с разделением относительно исхода.

Для проверки второго условия, что все переменные линейно влияют на логарифм функции риска наступления события, необходимо оценить мартингальные остатки (martingale residuals). Для оценки линейного влияния переменной на логарифм функции

риска надо построить базовую модель (без включения этого предиктора), при этом сохранить значения Hazard и снова рассчитать мартингальные остатки без значения лептина (рис. 22, 23).

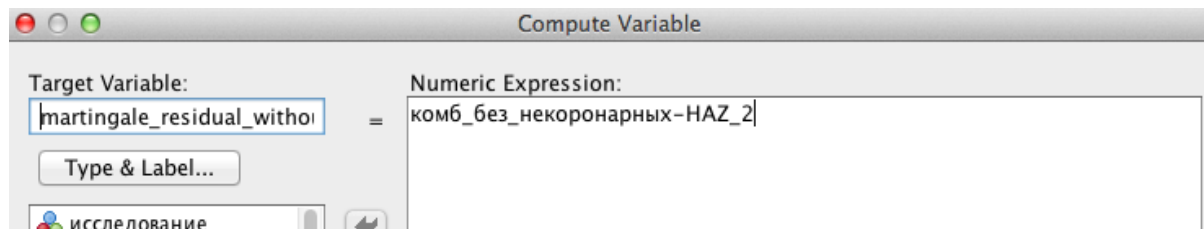


Рисунок 22. Диалоговое окно «Compute variable» для расчета новой переменной «мартингальные остатки без учета лептина».

	HAZ_1	martingale	XBE_1	HAZ_2	XBE_2	martingale_residual_without_leptin
1	,44039	,56	,26678	,23461	-,37813	,77
2	1,03698	-1,04	,39631	,77213	,29030	-,77
3	,39597	,60	1,60684	,11330	,68567	,89
4	,17500	,83	1,06492	,07210	,65525	,93
5	,69170	,31	1,19409	,27567	,11276	,72
6	,23856	,76	,67217	,21832	,53360	,78

Рисунок 23. Новые переменные «hazard function», «martingale residuals» в базе данных.

Построить график зависимости последних остатков от значений лептина. Затем нажать дважды на сам график, чтобы можно было с ним работать, выбрать в строке над графиком значок «Add fit line and total», затем «прямая Лоэсса» Loess smooth (рис. 24). Зависимость должна быть более или менее линейной

(возможны небольшие колебания относительно прямой), что, как мы уже упоминаю, представляет собой параметрическую часть функции риска Кокса.

Остальные условия также были соблюдены (проверены в предыдущей статье) [3].

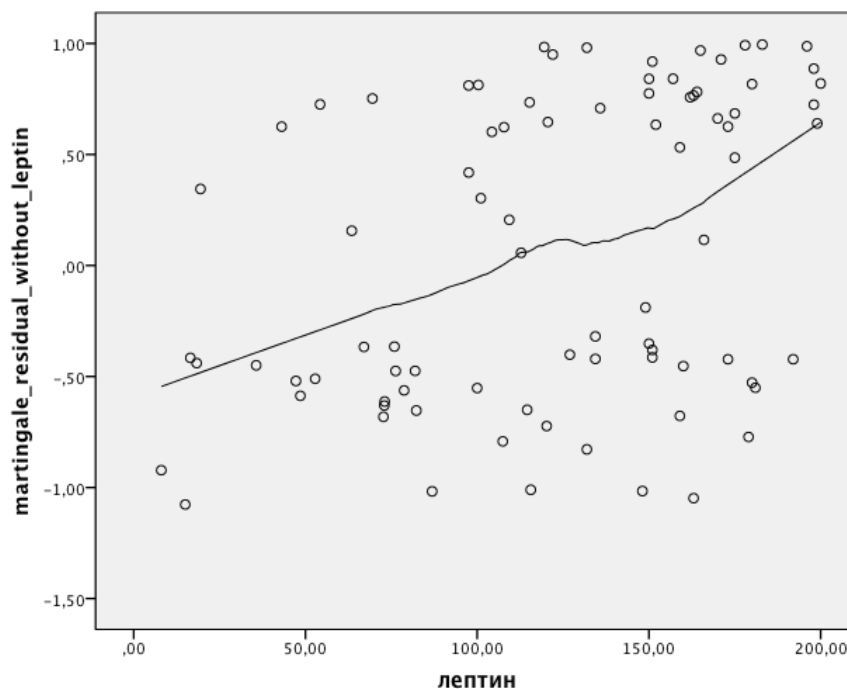


Рисунок 24. Скатерограмма зависимости мартингальных остатков без учета лептина от значений лептина.

Таким образом, модель пропорциональных рисков Кокса является удобным инструментом для биомедицинских исследований, так как ее использование предоставляет возможность произвести относительно точный анализ дожития по сравнению с другими методами в связи с включением набора независимых переменных, влияющих на риск наступления события. Именно поэтому данный метод рекомендуется для оценки любых исходов относительно времени и наиболее часто встречается в публикациях, главной задачей которых является оценка событий во временном интервале.

Литература:

1. Бурдяк А.Я. Применение анализа «Анализ наступления события (Event history analysis) с помощью пакета SPSS». SPERO. Социальная политика: экспертиза, рекомендации, обзоры. 2007. №6. С. 189-202.
2. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть. 2. Анализ выживаемости и многомерная статистика // Проблемы Эндокринологии. 2009. №6. С. 48-56.
3. Холматова К.К., Гржибовский А.М. Применение анализа дожития в здравоохранении // Наука и Здоровоохранение 2017. №5. С. 5-28.
4. Холматова К.К., Дворяшина И.В. Прогностическое значение уровней гликемии, зарегистрированных при поступлении, у пациентов с инфарктом миокарда // Архивъ внутренней медицины. 2014. №1. С. 25-29.
5. Холматова К.К., Дворяшина И.В., Супрядкина Т.В. Влияние гликемии на ранний прогноз пациентов с инфарктом миокарда без сахарного диабета 2 типа в анамнезе. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. №2. С. 29-34.
6. Холматова К.К., Дворяшина И.В., Супрядкина Т.В. Различные варианты нарушений углеводного обмена и их влияние на течение инфаркта миокарда у пациентов г. Архангельска // Экология человека. 2013. №10. С.14-22.
7. Холматова К.К., Дворяшина И.В., Фомкина И.А., Супрядкина Т.В. Прогностическое значение содержания адипоцитокинов у пациентов с инфарктом миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена // Сахарный диабет. 2014. №3. С. 90-95.
8. Холматова К.К., Шарашова Е.Е., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении // Наука и Здоровоохранение 2017. №4. С. 5-26.
9. Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М. Применение множественного линейного регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS // Наука и Здоровоохранение 2017. №3. С. 5-31.
10. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА, 2002. 266 с.
11. Cox D.R. Regression models and life tables (with discussion) // J. R. Statist. Soc., Series B. 1972. N 2. P. 187- 220.
12. Foster J. Understanding and using advanced statistics. Foster J., Barkus M., Yavorsky C. London: SAGE Publications Ltd., 2006. 178 p.
13. Hosmer JR. DW, Lemeshow S. Applied Survival Analysis; Regression Modeling of Time to Event Data. New York: John Wiley & Sons, 1999. 416 p.
14. Kleinbaum D.G., Klein M. Survival analysis: a self-learning text (3rd ed.). New York, 2012. 591 p.
15. Machin D., Cheung Y., Parmar M. Survival analysis: a practical approach (2nd ed.). New York, 2006. 267 p.
16. NCSS statistical software. Cox regression: [site]. URL: http://ncss.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/Cox_Regression.pdf
17. Norusis M.J. SPSS 15.0 advanced statistical procedures companion. New Jersey, 2007. 418 p.
18. Peat J., Barton B. Medical statistics: a guide to data analysis and critical appraisal (1st ed.) // NY: Blackwell Publishing, 2005. 324 p.
19. Rao S.R., Schoenfeld D.A. Survival methods // Circulation. 2007. N 115. P. 109-113.
20. Statsoft. Survival/Failure Time Analysis: [site]. URL: <http://www.statsoft.com/Textbook/Survival-Failure-Time-Analysis>

References:

1. Burdyak A.Y. *Primenenie analiza «Analyze nastupleniya sobytiya (Event history analysis) s pomoshju paketa SPSS»*. [The application of the «event history analysis in SPSS»] SPERO. Sotsialnaya politika: ekspertiza, rekomendacii, obzory. [SPERO. Social politics: expertise, recommendations, reviews]. 2007. N 6. P. 189-202. [in Russian]
2. Rumyanchev P.O., Saenko V.A., Rumyancheva U.V., Chekin S.U. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoi praktike. Chast 2: Analiz vyzhivaemosti i mnogomernaya statistika. [Statistical methods of analysis in clinical practice & Part 2: Survival analysis and multiple statistics]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology]. 2009. N 6. P. 48-56. [in Russian]
3. Kholmatova K.K., Grijbovski A.M. *Primenenie analiza dozhitia v zdravoochranenii* [The application of survival analysis in health sciences]. *Nauka i zdravoochranenie* [Science and Health Care] 2016. №5. pp. 5-28. [in Russian]
4. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V. Prognosticheskoe znachenie urovnei glikemii, zaregistrovannykh pri postuplenii, u pacientov s infarctom miokarda. [Prognostic value of admission glycaemia levels in patients with myocardial infarction]. *Arhiv vnutrennei mediciny* [Archive of internal medicine]. 2014. N 1. P. 25-29. [in Russian]
5. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Supryadkina T.V. Vliyanie glikemii na rannij prognoz pacientov s infarctom miokarda bez saharnogo diabeta 2 tipa v anamneze [Influence of glycaemia on short-term prognosis of patients with myocardial infarction and without diabetes mellitus type 2 in anamnesis]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention]. 2014. N 2. P. 29-34. [in Russian]
6. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Supryadkina T.V. Razlichnye varianty narushenij uglevodnogo obmena i ih vliyanie na techenie infarcta miokarda u pacientov g. Arkhangel'ska. [Different glucose metabolism disorders and its influence on the myocardial infarction course in patients in Arkhangel'sk]. *Ekologiya cheloveka* [Human ecology]. 2013. N 10. P.14-22. [in Russian]
7. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Fomkina I.A., Supryadkina T.V. Prognosticheskoe znachenie sodержaniya adiptyscitokinov u ptsientov s infarctom miokarda i razlichnymi variantami narushenii uglevodnogo obmena. [Prognostic value of adipokines' levels in patients with myocardial infarction and glucose metabolism disorders]. *Sakharnyi diabet* [Diabetes mellitus]. 2014. N 3. P. 90-95. [in Russian]
8. Kholmatova K.K., Sharashova E.E., Gorbatova M.A., Grijbovski A.M. *Primenenie mnozhestvennogo logisticheskogo regressionnogo analiza v zdravoochranenii s ispol'zovaniem paketa statisticheskikh programm SPSS* [The application of multiple logistic regression analysis in health sciences using SPSS software]. *Nauka i zdravoochranenie* [Science & Healthcare] 2017. №4. C. 5-26. [in Russian]
9. Sharashova E.E., Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Grijbovski A.M. *Primenenie mnozhestvennogo lineinogo regressionnogo analiza v zdravoochranenii s ispol'zovaniem paketa statisticheskikh programm SPSS* [The application of multiple logistic regression analysis in health sciences using SPSS software]. *Nauka i zdravoochranenie* [Science & Healthcare] 2017. №3. C. 5-31. [in Russian]
10. Junkerov V.I., Grigoriev S.G. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy* [Mathematical and statistical analysis of the medical research data]. SPb: VMedA, 2002. 266 p. [in Russian]
11. Cox D. R. Regression models and life tables (with discussion). *J. R. Statist. Soc., Series B*. 1972. N 2. P. 187-220.
12. Foster J. Understanding and using advanced statistics. Foster J., Barkus M., Yavorsky C. London: SAGE Publications Ltd., 2006. 178 p.
13. Hosmer JR. DW, Lemeshow S. *Applied Survival Analysis; Regression Modeling of Time to Event Data*. New York: John Wiley & Sons, 1999. 416 p.
14. Kleinbaum D.G., Klein M. *Survival analysis: a self-learning text* (3rd ed.). New York, 2012. 591 p.
15. Machin D., Cheung Y., Parmar M. *Survival analysis: a practical approach* (2nd ed.). New York, 2006. 267 p.
16. NCSS statistical software. Cox regression: [site]. URL: http://ncss.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/themes/ncss/pdf/Procedures/NCSS/Cox_Regression.pdf

17. Norusis M.J. SPSS 15.0 advanced statistical procedures companion. New Jersey, 2007. 418 p.

18. Peat J., Barton B. Medical statistics: a guide to data analysis and critical appraisal (1st ed.). NY: Blackwell Publishing, 2005. 324 p.

19. Rao S.R., Schoenfeld D.A. Survival methods. *Circulation*. 2007. N 115. P. 109-113.

20. Statsoft. Survival / Failure Time Analysis: [site]. URL:

<http://www.statsoft.com/Textbook/Survival-Failure-Time-Analysis>

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Заведующий ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; Профессор Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Почетный доктор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясяви, г. Туркестан, Казахстан; Почетный профессор ГМУ г. Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

Email: Andrej.Grijbovski@gmail.com

Телефон: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан).

Получена: 22 ноября 2017 / Принята: 15 декабря 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 618.11 – 006.6 - 07

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПУХОЛЕВОГО МАРКЕРА HE-4 В СТАДИРОВАНИИ РАКА ЯИЧНИКОВ

**Екатерина В. Немальцова,
Елена Н. Сухина,
Владислав С. Сухин**

**ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной
академии медицинских наук Украины»,
г. Харьков, Украина**

Введение. Рак яичников не является редкой патологией и составляет 4-6 % от всех злокачественных новообразований среди женского населения. Диагностика рака яичников на ранних стадиях является ключевым подходом к проблеме повышения эффективности лечения данной патологии. Использование чувствительных серологических опухольассоциированных маркеров считается адекватным подходом для диагностики, мониторинга эффективности лечения и доклинического выявления рецидива заболевания для опухолей ряда локализаций, в том числе рака яичников.

Цель. Оценить диагностическую значимость опухолевого маркера HE-4 по сравнению с СА-125 в зависимости от стадии злокачественных опухолей яичников (ЗОЯ).

Методы. В основу работы положены собственные клинические наблюдения авторов за 245 пациентками за период с 2015 по 2017 гг. в ГУ «ИМП им. С.П. Григорьева НАМН Украины». В работе представлены результаты изучения уровней онкомаркеров HE-4 и СА-125 у 181 пациентки с ЗОЯ I–IV стадии (основная группа) и 64 женщин с доброкачественными новообразованиями яичников (группа контроля). Критерием включения в исследование являлось исключительно добровольное информированное согласие пациентки; исключение из исследования осуществлялось в случае отказа пациентки от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе или при несоответствии конкретного клинического случая цели и задачам исследования. В ходе исследования применялись клинические, биохимические, иммуноферментные, радиологические методы обследования. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета программ «STATISTICA 10.0».

Результаты. Средние уровни экспрессии опухольассоциированного маркера HE-4 последовательно повышаются соответственно к распространению процесса, достоверно отличаясь между собой при сравнении ранних и поздних стадий ЗОЯ. Частота проявления HE-4 положительных случаев достаточно велика независимо от стадии процесса. Чувствительность опухольассоциированного маркера HE-4 независимо от стадии заболевания составила 92,82%, СА-125 - 89,50%, однако специфичность маркера HE-4 значительно превышает специфичность СА-125 и составляет 95,31 и 60,92% соответственно. Чувствительность ингибитора протеаз HE-4 достоверно превышает СА-125 на ранних стадиях развития злокачественного процесса (I-II стадия) и практически не отличается при запущенных стадиях злокачественных опухолей яичников. Анализ вспомогательных критериев информативности показал достоверное преимущество опухолевого маркера HE-4 по сравнению с СА-125 по всем параметрам, кроме частоты ложноотрицательных результатов.

Выводы. Выявлено, что опухолевый маркер HE-4 является стадиезависимым. Установлено, что специфичность ингибитора протеаз HE-4 превышает специфичность онкофетального протеина СА-125 в 1,5 раза, что позволяет рекомендовать его использование в диагностике злокачественных опухолей яичников.

Ключевые слова: злокачественные опухоли яичников; опухольассоциированные маркеры; HE-4, СА-125; диагностическая значимость.

Summary

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE HE-4 TUMOR MARKER IN THE STAGING OF OVARIAN CANCER

**Kateryna V. Nemaltsova,
Yelena M. Sukhina,
Vladyslav S. Sukhin**

SI "Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Kharkov, Ukraine

Introduction. Ovarian cancer is not a rare pathology and accounts for 4–6 % of all malignant neoplasms in the female population. Diagnostics of ovarian cancer at an early stage is a key approach to improving the effectiveness of treatment for this pathology. The use of sensitive serological tumor-associated markers is considered an adequate approach for diagnosis, monitoring of treatment efficacy and preclinical detection of recurrence for tumors of a number of localizations, in particular ovarian cancer.

The objective. To evaluate the diagnostic significance of the HE-4 tumor marker in comparison with the CA-125 tumor marker depending on the stage of malignant tumors of the ovaries (MTO).

Methods. The paper is based on the authors' own clinical observations of 245 patients for the 2015 to 2017 period in SI "Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine». The article presents the results of the study of the HE-4 and CA-125 tumor markers levels in 181 patients with I–IV stage (basic group) of MTO and in 64 women with benign ovarian neoplasms (control group). The criterion for inclusion in the study was an exclusively voluntary informed consent of the patient; exclusion from the study was carried out in the event of the patient's refusal to continue to participate in the study at any stage or if the specific clinical case was not corresponding to the purpose and objectives of the study. In the course of the study clinical, biochemical, immunoenzymatic and radiological methods of examination were used. Statistical processing of the data was carried out using the «STATISTICA 10.0» software package.

Results. The mean levels of expression of the HE-4 tumor-associated marker are consistently increasing in accordance with the spread of the process, differing significantly in-between them when comparing the early and late stages of MTO. The incidence of HE-4-positive cases is quite high regardless of the stage of the process. Sensitivity of the HE-4 tumor-associated marker irrespective of the disease stage was 92.82 %, CA-125 – 89.50 %, however, the specificity of the HE-4 marker significantly exceeds the specificity of CA-125 and is 95.31 and 60.92 % respectively. The sensitivity of the HE-4 protease inhibitor is significantly higher than that of CA-125 in the early stages of the development of the malignant process (stage I–II) and practically does not differ in the neglected stages of malignant tumors of the ovaries. The analysis of auxiliary informative criteria has shown the probable advantage of the HE-4 tumor marker in comparison with CA-125 in all parameters, except for the incidence of false negative results.

Conclusions. It was discovered that the HE-4 tumor marker is stage dependent. It has been established that the specificity of the protease inhibitor HE-4 exceeds the specificity of the oncofetal protein CA-125 by 1,5 times, which allows recommending its use in the diagnosis of malignant tumors of the ovaries.

Key words: *malignant tumors of the ovaries; tumor-associated markers; HE-4; CA-125; diagnostic significance.*

Түйіндеме

АНАЛАҚЫ БЕЗДЕРДІҢ ОНЫРЫ КЕЗЕҢДЕРІНДЕГІ НЕ-4 ІСІК МАРКЕРІНІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ

**Екатерина В. Немальцова,
Елена Н. Сухина,
Владислав С. Сухин**

**ММ «Украина медициналық ғылымдар Ұлттық академиясы С.П. Григорьев атындағы медициналық радиология институты»,
Харьков қ., Украина**

Кіріспе. Аналық бездер оныры сирек кездесетіндер болып табылмайды және әйелдердегі барлық қатерлі ісіктердің 4-6 % құрайды. Ерте кезеңдердегі аналық бездер оныры диагностикасы осы патологияны емдеудің тиімділігін арттыру мәселесіне негізгі әдіс болып табылады. Ассоцирленген маркерлердің сезімтал серологиялық ісігін пайдалану жайылмайтын ісіктер қатары үшін ауруды тиімді емдеу және клиникаға дейінгі рецидивін анықтау диагностикасы, мониторинг үшін адекватты әдіс болып саналады, соның ішінде аналық бездер оныры.

Мақсаты. Аналық бездер қатерлі ісіктер (АБҚ) кезеңіне байланысты СА-125 салыстырғанда НЕ-4 ісік маркерінің диагностикалық маңыздылығын бағалау.

Әдістері. Жұмыс негізіне «Украина МФҰА С.П. Григорьев ат. МРИ» 2015-2017 жж. мерзіміндегі 245 пациенткаларды авторлардың жеке клиникалық бақылауы жатқызылған. Жұмыста 181 АБҚ - IV кезеңі (негізгі топ) және аналық бездердің жаңа өспелерімен 64 әйел (салыстыру тобы) НЕ-4 және СА-125 онкомаркерлер деңгейін зерттеу нәтижелері ұсынылған. Пациентканың өз еркімен ақпараттық келісімі зерттеуге енгізу критерилері болып табылды; зерттеудің кез келген кезеңінде немесе зерттеудің мақсаттары мен міндеттеріне нақты клиникалық жағдайдың сәйкессіздігі кезінде әрі қарай қатысудан пациентканың бас тартуы жағдайында зерттеуден шығу жүргізілді. Зерттеу барысында клиникалық, биохимиялық, иммуноферменттік, радиологиялық тексеру әдістері қолданылды.

«STATISTICA 10.0» бағдарламалары пакеті көмегімен алынған мәліметтерді статистикалық өңдеу жүргізілді.

Нәтижелері. НЕ-4 ассоцирленген маркері ісігі экспрессиясы орташа деңгейі, АБҚ ерте және кеш кезеңдерін салыстыру кезінде өзара нақты ерекшеленіп, тиісінше процесстің таралуына бірізді артады. НЕ-4- оңды жағдайларының айқындалу жиілігі процесстің кезеңдерінен тәуелсіз жеткілікті жоғары. Аурудың кезеңіне байланысты емес НЕ-4 ассоцирленген маркері ісігінің сезімталдығы 92,82%, СА-125 - 89,50% құрады, бірақ НЕ-4 маркерінің ерекшелігі СА-125 ерекшелігін өте артық және тиісінше 95,31 және 60,92% құрайды. НЕ-4 протеаз ингибиторының сезімталдығы қатерлі процесс дамуының ерте кезеңдерінде (I-II кезең) СА-125 нақты артық және аналық бездер қатерлі ісіктері асқынған кезеңдерінде практикада ерекшеленбейді. Ақпараттандырудың жанама критерилерінің талдауы жалған теріс нәтижелердің жиілігінен басқа барлық параметрлер бойынша СА-125 салыстырғанда НЕ-4 ісік маркерінің нақты артықшылығын көрсетті.

Қорытындылары. НЕ-4 ісік маркері кезеңге тәуелді емес болып табылатыны анықталды. НЕ-4 протеаз ингибиторының ерекшелігі СА-125 онкофеталды протеин ерекшелігінен 1,5 есеге артық, ол аналық бездер қатерлі ісіктері диагностикасындағы оның қолданылуын ұсынуға мүмкіндік береді.

Негізгі сөздер: аналық бездердің қатерлі ісіктері; ісік ассоцирленген маркерлер; НЕ-4, СА-125; диагностикалық маңыздылығы.

Библиографическая ссылка:

Немальцова Е.В., Сухина Е.Н., Сухин В.С. Диагностическая значимость опухолевого маркера HE-4 в стадировании рака яичников // Наука и Здравоохранение. 2017. №6. С. 28-42.

Nemaltsova K.V., Sukhina Ye.M., Sukhin V.S. Diagnostic significance of the HE-4 tumor marker in the staging of ovarian cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 28-42.

Немальцова Е.В., Сухина Е.Н., Сухин В.С. Аналақы бездердің обыры кезеңдеріндегі HE-4 ісік маркерінің диагностикалық маңыздылығы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 28-42.

Введение

В развитых странах опухоли яичников занимают 3 место по частоте возникновения среди злокачественных новообразований женской половой сферы, а средний возраст постановки диагноза sporadic рака яичников (РЯ) составляет 58 лет [1]. Подавляющее большинство больных (около 85%) страдают эпителиальными формами этих новообразований.

В Украине заболеваемость составляет 15,9 случаев, а смертность - 8,0 случаев на 100 тыс. женского населения. В 65,9% случаев заболевание диагностируется в запущенных стадиях, что обуславливает достаточно печальную выживаемость пациенток с РЯ, а 26,3% женщин с впервые установленным диагнозом не проживают 1 года [9]. Смертность от рака яичников строго зависит от стадии заболевания: 5-летняя выживаемость составляет 70% женщин при I и II стадиях и снижается до 40 и 20% при III и IV стадиях [21].

Основными причинами низкой выживаемости являются бессимптомное течение заболевания на ранних его стадиях, отсутствие достоверных диагностических методик на ранних этапах развития опухоли, низкая эффективность лечения, особенно при рецидивах заболевания, и особенности этиопатогенеза опухолей данного органа [6, 13].

Основная роль в терапии рака яичников принадлежит двум методам лечения: хирургическому и медикаментозному. Хирургическое лечение проводится в разных объемах - тотальная гистерэктомия или надвлагалищная ампутация матки с придатками с биопсией либо экстирпацией сальника, аднексэктомия. Проведение химиотерапевтического лечения является обязательным компонентом комплексного лечения рака яичников в адьювантном и / или неоадьювантном режиме [20, 23].

Несмотря на то, что лечение злокачественных опухолей яичников (ЗОЯ) имеет комплексный подход, частота развития ранних рецидивов весьма велика. Кроме того, развитие вторичной резистентности к консервативной терапии обуславливает необходимость мониторинга на всех этапах терапии [2].

Одним из самых интересных и перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей является определение опухолевых маркеров [12]. Изучение этих веществ представляет большой интерес не только с практической, но и с теоретической точки зрения. Проведенные в этом направлении исследования позволяют глубже понять этиологию и патогенез злокачественного роста, изучить многочисленные процессы, происходящие в организме [5, 22].

Рост уровней онкомаркеров в крови часто предоставляет дополнительную информацию о степени распространенности опухолевого процесса и об эффективности проводимой терапии. Периодическое исследование опухолевых маркеров при динамическом наблюдении после окончания специального лечения дает возможность заподозрить доклиническое развитие рецидива опухолевого процесса раньше, чем с помощью инструментальных методов диагностики [7, 21].

Наиболее изученным и часто применяемым маркером ЗОЯ является СА-125 (cancer antigen 125) [3]. Однако, кроме всех известных преимуществ, он имеет ряд недостатков, которые уменьшают его диагностическую ценность. Например, недостаточная чувствительность при ранних стадиях злокачественных опухолей яичников всех гистологических типов и при распространенных стадиях муцинозной, светлоклеточной и эндометриоидной карцином яичников [10]; снижение

выраженности экспрессии после многих курсов проведенной химиотерапии; повышение уровня экспрессии как при других локализациях злокачественного процесса (рак эндометрия, рак легкого и лимфомы), так и при доброкачественных гинекологических состояниях (киста яичника, эндометриоз, миома матки), во время беременности, а также при неопухолевой патологии (застойная сердечная недостаточность, гепатиты различной природы и цирроз печени) [8]. Вышеуказанное обосновывает необходимость использования дополнительных маркеров, способных самостоятельно или в сочетании с СА-125 повысить возможности ранней лабораторной диагностики злокачественных новообразований яичников и мониторинга больных на этапах лечения и после него.

В начале 90-х годов в эпителии эпидидимиса человека был идентифицирован белок HE-4 (human epididymis protein 4) - ингибитор протеаз, вовлеченный в процесс созревания спермы [15]. Маркер был классифицирован как член семейства кислых белков сыворотки молока (whey acidic proteins, WAP), зрелая его форма гликозилирована по N-аминокислотным остаткам [8, 18]. Тогда еще не предполагали, что он станет перспективным опухолевым маркером для злокачественных новообразований яичников [17]. Впоследствии экспрессия HE-4 была показана иммуногистохимически в многих нормальных тканях, включая эпителий репродуктивной системы и респираторного тракта, а также в тканях опухолей яичника [8].

Существует ряд факторов, влияющих на сывороточные уровни HE-4: они увеличиваются с возрастом, у курящих доноров его уровни могут быть на ~ 30% выше, чем у некурящих [15-16]. Одним из существенных моментов, влияющих на уровень HE-4, является функциональное состояние почек, а именно клубочковая фильтрация, которая с возрастом ухудшается и, вероятно, ответственна за рост HE-4. Соответственно HE-4 увеличивается в сыворотке крови при почечной недостаточности [17]. Так же увеличение уровня HE-4 было обнаружено и при другой локализации рака (например, аденокарцинома легкого) [14, 16].

В связи с отсутствием до сих пор четкого определения информативности маркера HE-4 и

зависимости его уровня от стадии заболевания планируется изучить эти вопросы.

Цель. Оценить диагностическую значимость опухолевого маркера HE-4 по сравнению с СА-125 в зависимости от стадии злокачественных опухолей яичников.

Материалы и методы.

В основу работы положены собственные клинические наблюдения авторов за 245 пациентками со злокачественными и доброкачественными опухолями яичников за период с 2015 по 2017 гг. Критерием включения в исследование являлось исключительно добровольное информированное согласие пациентки; исключение из исследования осуществлялось в случае отказа пациентки от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе или при несоответствии конкретного клинического случая цели и задачам исследования.

На базе ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины» обследовано и пролечено 245 пациенток с опухолями яичников различной природы. В ходе обследования пациенток у 181 женщины обнаружены злокачественные новообразования яичников (основная группа), а у 64 пациенток - доброкачественные опухоли яичников (группа контроля). Анализ клинического материала показал, что возраст 181 пациентки со злокачественными опухолями колебался от 23 до 82 лет, медиана составила 56,0 года, средний возраст - $(55,1 \pm 8,7)$ года. Возраст 64 пациенток с доброкачественными новообразованиями колебался от 18 до 86 лет, медиана - 50,0 года, средний возраст - $(51,5 \pm 19,7)$ года. Стадирование ЗОЯ проведено с использованием систем TNM (аббревиатура от tumor, nodus и metastasis, 7-е издание) и FIGO (классификация Международной федерации акушеров и гинекологов). Анализ частоты встречаемости различных стадий злокачественных опухолей яичников показал, что из 181 больных с исходной стадией I (T1NxM0) выявлено $(12,2 \pm 2,4)$ %, то есть 22 человека, со стадией II (T2NxM0) - 29 пациенток $(16,0 \pm 2,7)$ %, III (T3NxM0) стадию заболевания имели 82 больные $(45,3 \pm 3,7)$ %, и еще 48 $(26,5 \pm 3,3)$ % - с IV стадией (T1-3NxM1). (рис. 1).

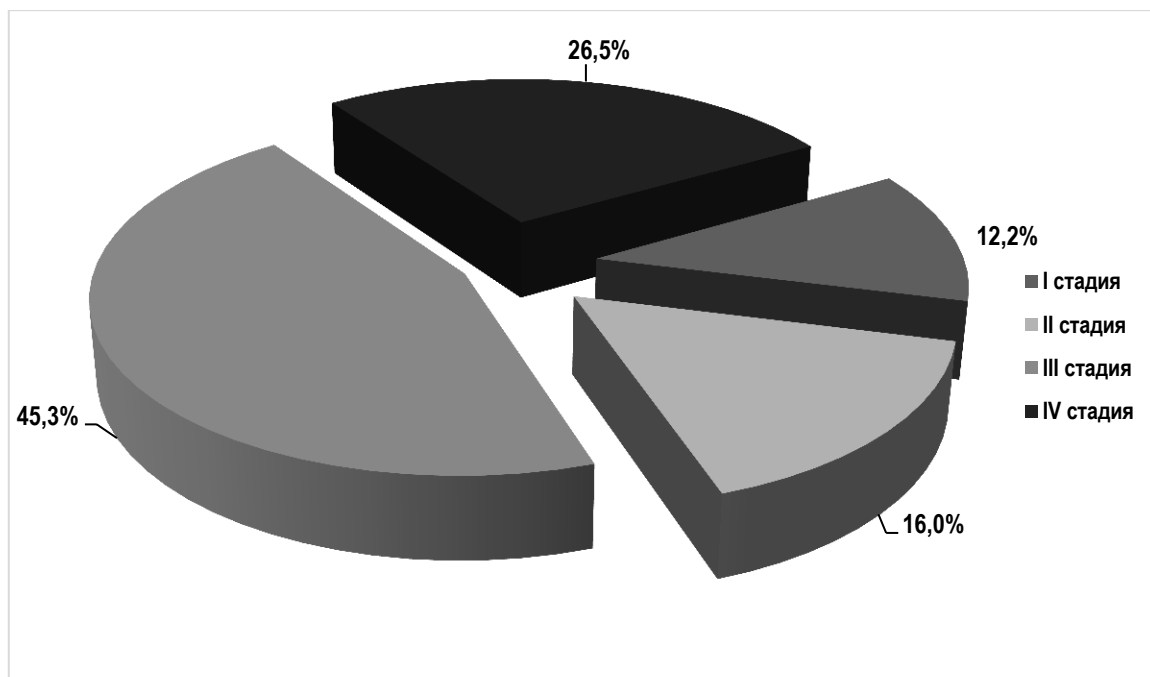


Рисунок 1. Исходное распределение больных, со злокачественными опухолями яичников по стадиям

Всем больным проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнестических данных, общесоматическое физикальное, бимануальное, ректовагинальное исследования, компьютерная томография брюшной полости и малого таза, рентгенологические исследования органов грудной клетки и желудочно-кишечного тракта, лабораторные общеклиническое и биохимическое исследование крови, определение уровней СА-125 и HE-4 в сыворотке крови иммунохимическим методом с электрохемилюминисцентной детекцией (ECLIA). После установления диагноза с лечебной и диагностической целью были выполнены различного объема хирургические вмешательства, в результате которых все пациентки получили морфологическую верификацию диагноза.

Группа контроля была набрана с целью расчёта специфичности маркеров - доли истинно-отрицательных результатов в группе пациенток без злокачественной патологии яичников.

Инициативная тема исследования была утверждена Национальной академией медицинских наук Украины. Материалы научно-исследовательской работы (НИР) были рассмотрены Комитетом по биоэтике и деонтологии исследований ГУ «ИМП им.С.П.

Григорьева НАМН Украины» (протокол №2 от 16.03.2017 г.), получено разрешение на выполнение НИР. В каждой истории болезни имеется информированное согласие пациентки.

Дискриминационный уровень (ДУ) опухолевого маркера СА-125 не зависит от возраста больной и составляет 35 Ед/мл. Учитывая то, что 95-96 % здоровых женщин в пременопаузе имеют уровень HE-4 в сыворотке крови ≤ 70 пмоль/л, а в постменопаузе - ≤ 140 пмоль/л, эти значения выбраны в качестве возрастозависимых дискриминационных уровней.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы «STATISTICA 10.0». Количественные показатели представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, а m – стандартная ошибка среднего. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывалось абсолютное число и относительная величина в процентах (%). Для статистического оценивания доли качественного признака в исследуемой совокупности рассчитывали стандартную ошибку выборки по формуле: $\Delta = \sqrt{n1/n(1 - n1/n)/n} \cdot 100\%$, где n – объем выборки, $n1$ – количество пациентов с

наличием исследуемого признака. При этом данные представлялись в традиционном для медицинских статей в виде: $(P \pm \Delta) \%$, где P – доля исследуемого качественного признака в исследуемой совокупности, выраженная в %.

Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием согласия Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость различий проверяли при помощи t-критерия для независимых выборок. Качественные признаки сравнивались при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного метода Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках НИР «Оптимизация диагностики рака яичников путем обоснования возможности

использования опухольассоциированного маркера HE-4», шифр темы НАМН.06.17. Срок выполнения 01.2017 - 12.2017

Результаты

Превышение уровня экспрессии ингибитора протеаз HE-4 у больных со злокачественными опухолями яичников независимо от стадии процесса ($n = 181$) было обнаружено у 167 женщин (92,3 %), среднее значение HE-4_{mean} составило $(741,39 \pm 95,62)$ пмоль/л. Повышенный уровень СА-125 в данной группе наблюдался у 162 пациенток (89,5 %), а среднее значение СА-125_{mean} составило $(673,99 \pm 80,09)$ Ед/мл.

Все обследованные пациентки были разделены на четыре группы в зависимости от стадии ЗОЯ, после чего были рассчитаны статистические показатели опухолевых маркеров для каждой группы (рис. 2).

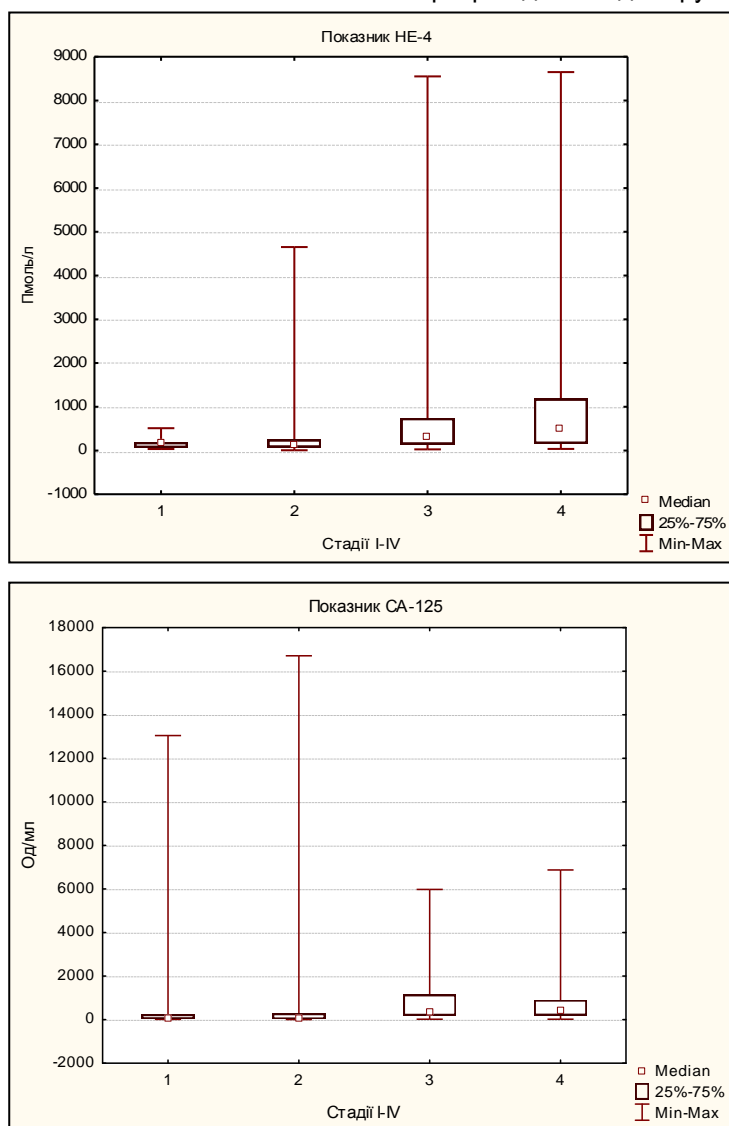


Рисунок 2. Показатели опухолевых маркеров HE-4 и СА-125 в зависимости от стадии ЗОЯ.

У женщин с установленным диагнозом злокачественной опухоли яичников I стадии (n=22) повышенный уровень экспрессии опухолевого маркера HE-4 был выявлен у 20 (90,9 %) пациенток, среднее значение HE-4_{mean} составило (218,43±27,52)пмоль/л. СА-125 превышал нормальное значение у 16 (72,7%) женщин, а среднее значение СА-125_{mean} - (133,05±27,09)Ед/мл. Медиана при I стадии незначительно превышала нормальные значения: HE-4_{median} - 166,19пмоль/мл, а СА-125_{median} - 84,22Ед/мл.

В группе пациенток со II стадией ЗОЯ (n=29) у 25 (86,2 %) женщин была обнаружена повышенная экспрессия HE-4, а среднее значение уровня маркера составило (447,87±166,38)пмоль/л. Уровень СА-125 превышал референсные значения у 19 (65,5%) пациенток, среднее значение СА-125_{mean} - (244,52±70,68)Ед/мл. При II стадии ЗОЯ отмечен рост медианы по сравнению с предыдущей стадией: HE-4_{median} - 181,60 пмоль/мл, а СА-125_{median} - 105,00Ед/мл.

В случае III стадии ЗОЯ, которая встречалась наиболее часто (n = 82), у 77 (93,9 %) пациенток полученные результаты экспрессии ингибитора протеаз HE-4 превышали референсные значения, а среднее значение HE-4_{mean} составило (740,88±138,45) пмоль/л. Уровень СА-125 был повышен у 81 (98,8%) больной, среднее значение СА-125_{mean} - (892,77±129,46)Ед/мл. При III стадии ЗОЯ также отмечен рост медианы по сравнению со II стадией: HE-4_{median} - 337,70пмоль/мл, а СА-125_{median} - 379,10Ед/мл.

У пациенток с IV стадией злокачественных опухолей яичников (n=48) превышение

допустимых значений маркера HE-4 и СА-125 были обнаружены у 46 (95,8 %) пациенток, среднее значение HE-4_{mean} составило (1159,27±240,80)пмоль/мл, а СА-125_{mean} - (807,66 ± 184,39) Ед/мл. В этой группе, как и в двух предыдущих, был отмечен рост медианы показателей: HE-4_{median} - 497,70пмоль/мл, а СА-125_{median} - 398,60 Ед/мл.

Таким образом, средние уровни экспрессии и медианы HE-4 продемонстрировали четкую зависимость от стадии ЗОЯ. Средний показатель экспрессии при II стадии значительно выше (в 2,1 раза), чем при первой, при этом верхние пределы показателя составили 4652,00 пмоль/л против 511,8 пмоль/л соответственно.

На более поздних стадиях фиксировались более высокие значения опухолевого маркера HE-4. Так, при III стадии ЗОЯ среднее значение HE-4 в 1,7 раза больше, чем при II стадии, а при IV - в 1,6 раза больше, чем при третьей, хотя верхние пределы показателя при III и IV стадии идентичны и составили 8552,00 и 8650,00 пмоль/л соответственно.

В целом анализ этих данных показывает, что средние уровни экспрессии опухолеассоциированного маркера HE-4 последовательно повышаются при распространении процесса, достоверно отличаясь между собой при сравнении ранних и поздних стадий злокачественных опухолей яичников (p=0,009).

Показатели частоты случаев повышенной экспрессии ингибитора протеаз HE-4 и онкофетального протеина СА-125 в сыворотке крови пациенток со злокачественными опухолями яичников представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Частота повышения уровней экспрессии маркеров HE-4 и СА-125 у пациенток с ЗОЯ относительно установленного ДУ.

Стадия	Количество больных (n = 181)	Уровни HE-4 в сыворотке крови, пмоль/л				Уровни СА-125 в сыворотке крови, Ед/мл			
		в пределах нормальных значений		выше нормальных значений		в пределах нормальных значений		выше нормальных значений	
		n	%	n	%	n	%	n	%
I	22	2	9,1	20	90,9	6	27,3	16	72,7
II	29	4	13,8	25	86,2	10	34,5	19	65,5
III	82	5	6,1	77	93,9	1	1,2	81	98,8
IV	48	2	4,2	46	95,8	2	4,2	46	95,8
I-IV	181	13	7,2	168	92,8	19	10,5	162	89,5

Из представленных данных видно, что повышенный уровень экспрессии HE-4 наблюдался в 90,9-95,8 % случаев, коррелируя со стадией процесса за исключением II стадии, где частота HE-4-положительных показателей наблюдалась в 86,2 % случаев. В то же время частота CA-125-положительной экспрессии в 95,8-98,8 % случаев наблюдалась только при III-IV стадии ЗОЯ, а при I и II она составляла 72,7 и 65,5 % соответственно. Таким образом, частота проявления HE-4-положительных случаев достаточно высока независимо от стадии процесса.

В группе пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников (n = 64) у 61 женщины обнаружены допустимые уровни экспрессии опухолевого маркера HE-4, а среднее значение HE-4_{mean} составило (65,68 ± 5,75) пмоль/л. Уровень CA-125 находился в пределах допустимых значений только у 39 пациенток, среднее значение CA-125_{mean} составило (62,39 ± 15,57) Ед/мл.

Несмотря на достаточно высокие максимальные уровни экспрессии HE-4 (326,00 пмоль/л) и CA-125 (716,10 Ед/мл) в группе пациенток с доброкачественными опухолями яичников, у 50,0 % пациенток эти показатели не превышали нормальных значений и составили 56,62 пмоль/л и

23,25 Ед/мл соответственно, о чем свидетельствуют медианы.

Для оценки диагностической значимости ингибитора протеаз HE-4 и сравнения её с СА-125 по полученным результатам были рассчитаны основные характеристики указанных маркеров, такие как чувствительность (общая и в зависимости от стадии злокачественного процесса) и специфичность.

Чувствительность маркера отражает долю истинно-положительных результатов - повышенный уровень экспрессии маркера при наличии морфологически подтвержденного злокачественного новообразования яичников среди всех проведенных исследований. Чувствительность опухолюассоциированного маркера HE-4 независимо от стадии заболевания составляет 92,8 %. При расчете чувствительности по стадиям получены следующие результаты: при I стадии ЗОЯ - 90,9 %, при II стадии - 86,2 %, при III стадии - 93,9 % и при IV стадии заболевания - 95,8 %.

Чувствительность онкофетального протеина СА-125 в нашем исследовании ниже, чем в HE-4 и составляет 89,5 % (p = 0,268). При расчете чувствительности СА-125 по стадиям получены следующие результаты: при I стадии ЗОЯ искомым показателем составил 72,7 %, при II - 65,5 %, при III - 98,8 %, и при IV стадии - 95,8 % (рис. 3).

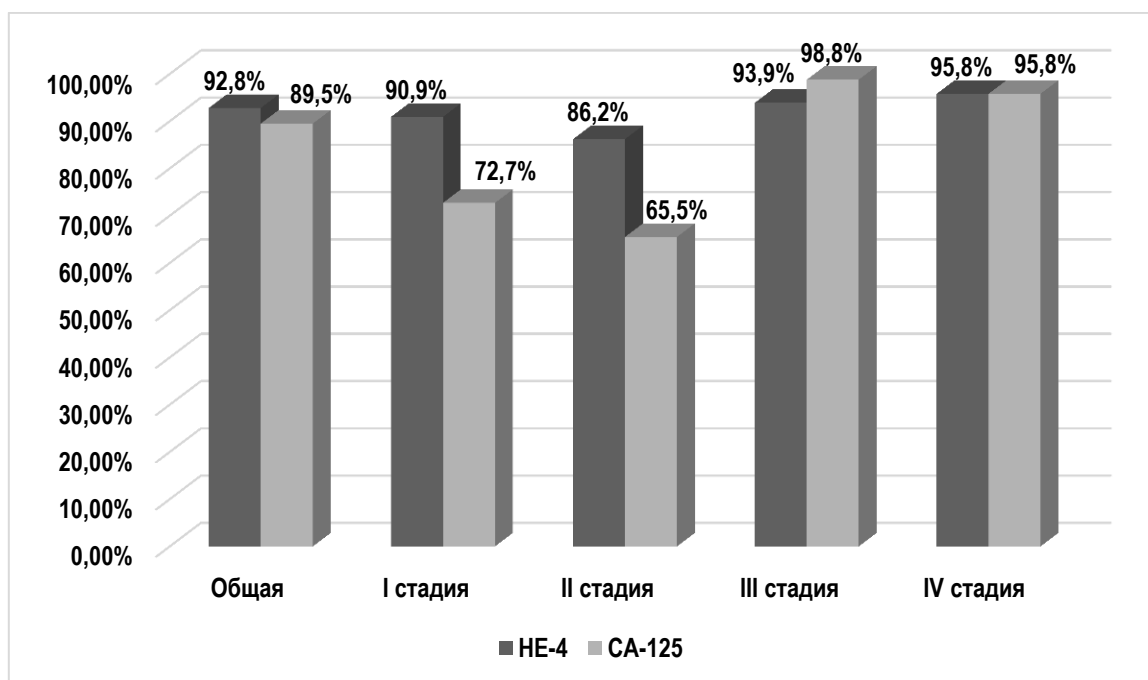


Рисунок 3 - Чувствительность опухолевых маркеров HE-4 и СА-125 у пациенток с различными стадиями ЗОЯ

Так, чувствительность HE-4 достоверно ($p=0,038$) превышает CA-125 на ранних стадиях развития злокачественного процесса (I-II стадия) и практически не отличается при запущенных стадиях ЗОЯ.

Специфичность указывает на способность диагностического метода не давать при отсутствии заболевания ложноположительных

результатов, отражая долю истинно-отрицательных результатов в группе исследуемых пациенток с морфологически подтвержденной доброкачественной патологией яичников. В нашем исследовании специфичность опухолевого маркера HE-4 значительно превышает CA-125 и составляет 95,3 и 60,9 % соответственно ($p=0,000001$) (рис. 4).

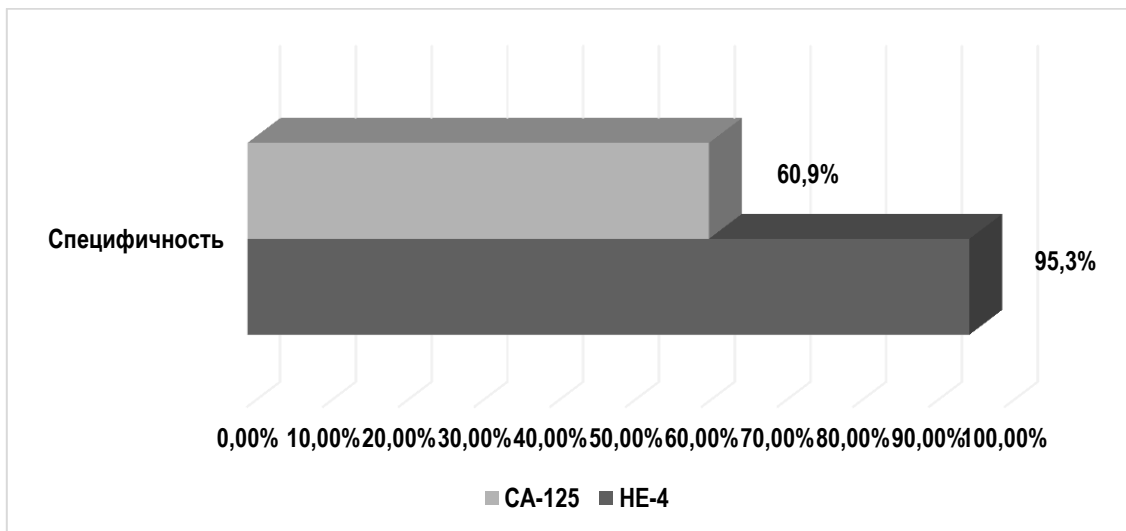


Рисунок 4. Специфичность опухолевых маркеров HE-4 и CA-125.

Для более широкого освещения диагностического потенциала опухоляссоциированного маркера HE-4 при злокачественных новообразованиях яичников дополнительно были рассчитаны вспомогательные критерии информативности, такие как точность, положительная и отрицательная прогностические ценности, частота ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

Точность - это доля правильных результатов исследования (то есть сумма истинно-положительных и истинно-отрицательных результатов) среди всех обследованных пациенток. Данный показатель у HE-4 превышает аналогичный у CA-125 и составляет 93,5 и 82,0 % ($p = 0,0001$).

Положительная прогностическая ценность (ППЦ) показывает вероятность наличия ЗОЯ у пациентки с повышенным уровнем экспрессии маркера. Для ингибитора протеаз HE-4 она составляет 98,2 %, а для онкофетального протеина CA-125 - 86,6 % ($p = 0,00004$).

Отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) отражает частоту совпадения допустимого уровня экспрессии маркера с

отсутствием злокачественного процесса яичников. В нашем исследовании данный показатель для HE-4 значительно превышает таковой для CA-125 и составляет 82,4 и 67,2 % соответственно ($p = 0,043$).

Частота ложноотрицательных результатов (ЛОР) для HE-4 и CA-125 достоверно не отличается - 7,2 и 10,5 % ($p = 0,268$), однако частота ложноположительных результатов (ЛПР) у HE-4 значительно ниже - 4,7 и 39,1 % ($p = 0,000001$) соответственно (рис. 5).

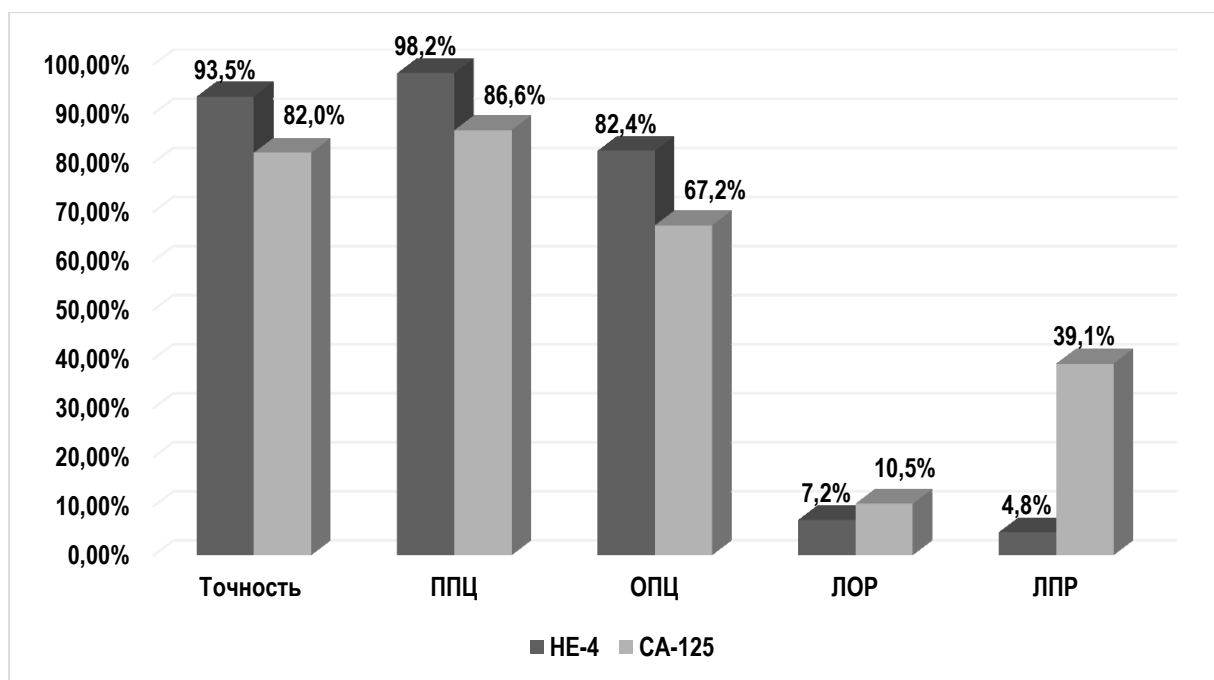
Итак, анализ вспомогательных критериев информативности показал достоверное преимущество опухолевого маркера HE-4 по сравнению с CA-125 по всем параметрам, кроме частоты ложноотрицательных результатов.

Обсуждение результатов

Учитывая, что диагностика злокачественных опухолей яичников является актуальным вопросом во всём мире, мы сочли целесообразным произвести комплексную оценку показателей CA-125 и HE-4 на старте лечения больных ЗОЯ с целью исходной характеристики опухолевого процесса. В

рамках нашей работы обследовано и пролечено 245 пациенток с опухолями яичников - 181 женщина со злокачественными

новообразования яичников (основная группа) и 64 пациентки с доброкачественными опухолями яичников (группа контроля).



ППЦ - положительная прогностическая ценность
 ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность
 ЛОР – ложноотрицательные результаты
 ЛПР - ложноположительные результаты

Рисунок 5. Вспомогательные критерии информативности ингибитора протеаз HE-4 и онкофетального протеина CA-125.

В нашем исследовании HE-4 имел преимущество перед CA-125 при ранних стадиях ЗОЯ ($p = 0,038$) и это согласуется с данными Жордания К. И. [5] и Moore D.H [19], где отражено, что HE-4 имеет более высокую чувствительность, чем CA-125 при I-II стадии злокачественных опухолей яичников. Однако на поздних стадиях оба маркера имеют сходную чувствительность [19] – 93-98 % - как по нашим, так и по данным литературы.

Что касается чувствительности изучаемых маркеров вне зависимости от стадии злокачественного процесса, нами получены несколько другие результаты в сравнении с данными Северской Н.В. и соавт. [10] и Siegel R. и соавт. [21] – чувствительность HE-4 в нашей работе несколько выше и составила 92,8 и 83,0 % соответственно, а CA-125 ниже – 89,5 и 94,0 % соответственно, однако данные различия недостоверны. Возможно это связано с большим числом наблюдений в ходе

нашего исследования (245 против 90 пациенток). Таким образом, чувствительность HE-4 на старте лечения не уступает CA-125, особенно на ранних стадиях ЗОЯ.

В ходе нашего исследования мы не получили 100% специфичности маркера HE-4, однако прослеживается, что данный показатель достоверно выше, чем таковой у CA-125, что нашло своё отражение в научных работах зарубежных авторов Anastasi E и соавт. [14] и Escudero J. M и соавт. [16]. Полученные данные о большей специфичности HE-4, чем CA-125 (95,3 и 60,9 % соответственно) сходны с данными литературы (89,0 и 54,0 % соответственно) [10]. Таким образом, дополнительное исследование HE-4 позволяет снизить количество ложноположительных результатов.

По данным Васильева А.Н. и соавт. [4], Bolstad N. и соавт. [15] уровень экспрессии HE-4 имеет строгую зависимость от

распространённости злокачественного процесса яичников, нами получены аналогичные результаты (HE-4_{median} при I стадии ЗОЯ - 166,19 пмоль/мл, при II - 181,60 пмоль/мл, при III стадии - 337,70 пмоль/мл и в случаях IV стадии - 497,70 пмоль/мл) и установлена стадиезависимость данного маркера, чего нельзя сказать об онкофетальном протеине СА-125.

Учитывая, что вспомогательные критерии информативности опухолевых маркеров в литературе другими авторами не описаны, их сравнение не может быть проведено.

Проанализировав полученные данные следует отметить, что использование HE-4 в комплексной диагностике злокачественной патологии яичников приводит к повышению ценности маркерной диагностики для установления правильного диагноза. Полученные собственные наблюдения формируют понимание ингибитора протеаз HE-4 как существенного элемента в системе комплексной диагностики злокачественных опухолей яичников.

Выводы

Учитывая прогрессивный рост среднего значения ингибитора протеаз HE-4 (HE-4_{mean}) с увеличением установленной стадии злокачественных опухолей яичников, можно утверждать, что указанный маркер является стадиезависимым. Полученные результаты чувствительности и специфичности исследуемых маркеров свидетельствуют о большей диагностической значимости HE-4, чем СА-125 в диагностике злокачественных опухолей яичников.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Авторы непосредственно проводили обследование и лечение пациенток, включённых в исследование, осуществляли последующий их мониторинг.

Дополнительные источники финансирования для данной работы отсутствуют.

Литература:

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. 2012. №1. С.18–24.

2. Антошечкина М.А., Савинова Е.Б. Использование биомаркеров для ранней диагностики рака яичников // Клинический вестник. 2011. №4. С.91–93.

3. Ахмедова С.А. Совершенствование клинко-лабораторной концепции использования СА 125 у больных раком яичников: дис. ... канд. биол. наук. Москва, 2003. 130с.

4. Васильев А.Н., Красильников С.Э., Войцицкий В.Е., Герасимов А.В., Кулиджанян А.П., Бабаянц Е.В., Сисакян В.Г., Крылышкин М.И., Афанасьева Н.А., Мансурова А.С. Онкомаркеры СА125, HE4 как предикторные факторы прогноза у больных с пограничными опухолями яичников // Сиб. онкол. журн. 2015. №4. С.39–44.

5. Жордания К.И. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака яичников // Рус. мед. журн. 2002. №24. С.1095–1102.

6. Жордания К.И., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Козаченко В.П., Блюменберг А.Г., Никогосян С.О., Губина Г.И. Опухоли яичников / Клиническая онкогинекология. Под ред. В.П. Козаченко. М.: Медицина. 2005. С.220–269.

7. Лекции по клинической онкологии / Под ред. проф. Г.В. Бондаря. Луганск, 2009. 578с.

8. Маршутина Н.В., Солохина М.П., Алентов И.И., Сергеева Н.С. Клиническая значимость биологических маркеров при раке яичников, раке предстательной железы, колоректальном раке // Исследования и практика в медицине. 2016. Т.3. №1. С.46–57.

9. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень Національного канцер-реєстру України №18. К., 2017. С.52–53.

10. Северская Н.В., Чеботарева И.В., Съченкова Н.И., Двинских Н.Ю., Крикунова Л.И. Опухолевые маркеры СА125, HE4 и ROMA в дифференциальной диагностике рака яичника у женщин в пре- и постменопаузе. Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению: Матер. I Национального конгресса, 19–21 мая 2016. Москва, 2016. С.143.

11. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Опухолеассоциированные маркеры в скрининговых программах, направленных на активное выявление рака яичников:

реальность, проблемы и перспективы. Практическая онкология // Проблемы скрининга в онкологии. 2010. №11(2). С.110–119.

12. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Серологические опухолеассоциированные маркеры: национальное руководство. Онкология. Под ред. В.И.Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С.8–26.

13. Чернобай А.В. Рак яичника: патогенез, диагностика, современные аспекты лечения // Вестник проблем биологии и медицины. 2013. Вып. 2. С. 33–38.

14. Anastasi E., Granato T., Falzarano R., Storelli P., Ticino A., Frati L., Panici P.B., Porpora M.G. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer // J. Ovar. Res. 2013. Vol.6. №44. P. 2–8.

15. Bolstad N., Øijordsbakken M., Nustad K., Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population // Tumour Biol. 2012. Vol.33. №1. P.141–148.

16. Escudero J.M., Auge J.M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases // Clin. Chem. 2011. Vol. 57. №11. P. 1534–1544.

17. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F.Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues // Mod Pathol. 2006. Vol.19. №6. P.847–853.

18. Kirchoff C., Habben I., Ivell R., Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors // Biol. Reprod. 1991. Vol.45. №2. P.350–357.

19. Moore D.H. Primary surgical management of early epithelial ovarian carcinoma / D.H.Moore // Ovarian cancer. 2001. P.201–218..

20. Menczer J., Usviatzov I., Ben-Shem E., Golan A., Levy T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian, primary peritoneal and tubal carcinoma: can imaging results prior to interval debulking predict survival? // J. Gynecol. Oncol. 2011. Vol. 22. №3. P.183–187.

21. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on

premature cancer deaths // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61. №4. P. 212–236.

22. Söletormos G., Duffy M.J., Othman Abu Hassan S., Verheijen R.H., Tholander B., Bast R.C.Jr., Gaarenstroom K.N., Sturgeon C.M., Bonfrer J.M., Petersen P.H., Troonen H., Carlo Torre G., Kanty Kulpa J., Tuxen M. K., Molina R. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM) // Int. J. Gynecol. Cancer. 2016. Vol.26. №1. P.43–51.

23. Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer // J. Surg. Oncol. 2010. Vol.101. №4. P. 334–343.

References:

1. Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskoy polovoy sfery [Statistics of malignant neoplasms of the female sexual sphere]. *Onkoginekologiya* [Oncogynecology]. 2012. № 1. pp.18–24. [in Russian]

2. Antoshechkina M.A., Savinova E.B. Ispol'zovanie biomarkerov dlya ranney diagnostiki raka yaichnikov [Using biomarkers for early diagnosis of ovarian cancer]. *Klinicheskiy vestnik* [Clinical Herald]. 2011. № 4. pp.91–93. [in Russian]

3. Akhmedova S.A. *Sovershenstvovanie kliniko-laboratornoy kontseptsii ispol'zovaniya CA 125 u bol'nykh rakom yaichnikov* (doct. diss.) [Improvement of clinical and laboratory concept of CA 125 use in patients with ovarian cancer. Doct. Diss.]. Moscow, 2003. 130 p. [in Russian]

4. Vasil'ev A.N., Krasil'nikov S.E., Voitsitskii V.E., Gerasimov A.V., Kulidzhanyan A.P., Babayats E.V., Sisakjan V.G., Krylyshkin M.I., Afanas'eva N.A., Mansurova A.S. Onkomarkery CA125, HE4 kak prediktornye faktory prognoza u bol'nykh s pogranichnymi opukholyami yaichnikov [Oncomarkers CA125, HE4 as predictors of prognosis in patients with borderline ovarian tumors]. *Sib. onkol. zhurn* [Siberian oncol. J.]. 2015. №4. P. 39–44. [in Russian]

5. Zhordania K.I. Nekotorye aspekty diagnostiki i lecheniya raka yaichnikov [Some aspects of diagnosis and treatment of ovarian cancer]. *Rus. med. zhurn.* [Russian medical journal]. 2002. №24. pp. 1095–1102. [in Russian]

6. Zhordania K.I., Gershteyn E.S., Kushlinskiy N.E., Kozachenko V.P., Blyumenberg A.G., Nikogosyan S.O., Gubina G.I. Opukholi yaichnikov [Ovarian tumors]. *Klinicheskaya onkoginekologiya* [Clinical oncogynology]. Pod red. [edited by] V.P. Kozachenko. M.: Meditsina [Medicine]. 2005. pp. 220–269. [in Russian]
7. *Lektsii po klinicheskoy onkologii* [Lectures on clinical oncology] / Pod red. [edited by] prof. G.V. Bondar. Lugansk, 2009. 578 p. [in Russian]
8. Marshutina N.V., Solokhina M.P., Alentov I.I., Sergeeva N.S. Klinicheskaya znachimost' biologicheskikh markerov pri rake yaichnikov, rake predstatel'noy zhelezy, kolorektal'nom rake [Clinical significance of biological markers for ovarian cancer, prostate cancer, colorectal cancer]. *Issledovaniya i praktika v meditsine* [Research and practice in medicine]. 2016. T.3. №1. pp.46–57. [in Russian]
9. Rak v Ukraïni, 2015–2016. Zakhvoryuvanist', smertnist', pokazniki diyal'nosti onkologichnoi sluzhbi [Cancer in Ukraine, 2015–2016. Incidence, mortality, activities of oncological service]. *Byuleten' Natsional'nogo kantser-reestru Ukraïni № 18* [Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine]. K., 2017. pp.52–53. [in Ukrainian]
10. Severskaya N.V., Chebotareva I.V., Sychenkova N.I., Dvinskih N.U., Krikunova L.I. Opukholevye markery SA125, NE4 i ROMA v differentsial'noi diagnostike raka yaichnika u zhenshin v pre- i postmenopauze [Tumor markers CA125, HE4 and ROMA in differential diagnostics of ovarian cancer in pre- and postmenopausal women]. *Onkologiya reproductivnykh organov: ot profilaktiki i rannego vyyavleniya k effektivnomu lecheniyu: mater. I Natsional'nogo kongressa, 19–21 maya 2016* [Oncology of reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment: materials of the I National Congress, May 19–21, 2016]. Moscow, 2016. P. 143. [in Russian]
11. Sergeeva N.S., Marshutina N.V. Opukholeassotsirovannye markery v skriningovykh programmakh, napravlennykh na aktivnoe vyyavlenie raka yaichnikov: real'nost', problemy i perspektivy [Tumor-associated markers in screening programs aimed at active detection of ovarian cancer: reality, problems and prospects]. *Prakticheskaya onkologiya. Problemy skrininga v onkologii* [Practical oncology. Problems of screening in oncology]. 2010. №11 (2). pp.110–119. [in Russian]
12. Sergeeva N.S., Marshutina N.V. Serologicheskie opukholeassotsirovannye markery: natsional'noe rukovodstvo [Serological tumor-associated markers: national guidelines]. *Onkologiya* [Oncology]. Pod red. [edited by] V.I. Chissova, M.I. Davydov. M.: GEOTAR-Media, 2008. pp.8–26. [in Russian]
13. Chernobay A.V. Rak yaichnika: patogenez, diagnostika, sovremennyye aspekty lecheniya [Ovarian cancer: pathogenesis, diagnosis, modern aspects of treatment]. *Vestnik problem biologii i meditsiny* [Bulletin of problems in biology and medicine]. 2013. Vyp. 2. pp. 33–38. [in Russian]
14. Anastasi E., Granato T., Falzarano R., Storelli P., Ticino A., Frati L., Panici P.B., Porpora M.G. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J. Ovar. Res.* 2013. Vol.6. №44. P. 2–8.
15. Bolstad N., Øijordsbakken M., Nustad K., Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol.* 2012. Vol. 33. № 1. P. 141–148.
16. Escudero J. M., Auge J. M., Filella X., Torne A., Pahisa J., Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin. Chem.* 2011. Vol. 57. № 11. P. 1534–1544.
17. Galgano M.T., Hampton G.M., Frierson H.F.Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006. Vol. 19. № 6. P. 847–853.
18. Kirchhoff C., Habben I., Ivell R., Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol. Reprod.* 1991. Vol. 45. № 2. P. 350–357.
19. Moore D.H. Primary surgical management of early epithelial ovarian carcinoma. *Ovarian cancer.* 2001. P. 201–218.
20. Menczer J., Usviatov I., Ben-Shem E., Golan A., Levy T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian, primary peritoneal and tubal carcinoma: can imaging results prior to interval debulking

predict survival? *J. Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 22. № 3. P. 183–187.

21. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61. № 4. P. 212–236.

22. Sólétormos G., Duffy M.J., Othman Abu Hassan S., Verheijen R.H., Tholander B., Bast R.C., Gaarenstroom K.N., Sturgeon C.M., Bonfrer

J.M., Petersen P.H., Troonen H., CarloTorre G., Kanty Kulpa J., Tuxen M.K., Molina R. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European group on tumor markers (EGTM). *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016. Vol. 26. № 1. P. 43–51.

23. Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer. *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol.101. №4. P. 334–343.

Контактная информация:

Немальцова Екатерина - ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина

Почтовый адрес: Украина, г. Харьков, ул. Якира 3А, кв.20.

E-mail: nemaltsova.ekaterina@gmail.com

Телефон: моб. +38(098)9727985, раб. +38(057)7255052,

Получена: 13 ноября 2017 / Принята: 17 декабря 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 616.61 – 008.64

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ЭНДОТЕЛИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОМ РАКЕ

Саяхат Т. Олжаев ¹,
Александр В. Лазарев ²

¹ ГКП на ПХВ «Алматинский региональный онкологический диспансер», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Алтайский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской Академии медицинских наук, г. Барнаул, Российская Федерация.

Введение. Эндотелиальная дисфункция – универсальный патологический процесс, наблюдающийся в частности при онкологических заболеваниях. Ее коррекция может обеспечивать клинический эффект.

Цель исследования – определение результатов коррекции эндотелиальной дисфункции у больных гепатоцеллюлярным раком.

Материалы и методы. Обследованы 78 больных гепатоцеллюлярным раком II и III клинической стадии, подвергавшихся радикальному хирургическому лечению. Исследовано состояние сосудистого эндотелия и результаты лечения в зависимости от проводимой коррекции эндотелиальной дисфункции (донатором NO-групп L-аргинином и по показаниям ингибиторами АПФ).

Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента. При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов (критерий равенства дисперсий Фишера и нормальности распределения – Колмогорова-Смирнова) использован метод Манна-Уитни. Сравнение частот осуществлялось с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Уровнем статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты. Выявлено наличие значимых нарушений показателей функции эндотелия у больных раком печени в исходном периоде и их усугубление при проведении лечения. В частности, наблюдался резкий рост содержания циркулирующих эндотелиоцитов и фактора Виллебранда, снижение эндотелийзависимой вазодилатации.

Применение L-аргинина и его сочетания с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента позволило добиться частичной коррекции эндотелиальной дисфункции, в том числе снижения степени повреждения эндотелия и восстановления его функциональной активности. Также наблюдалось снижение частоты осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Так, число ранних послеоперационных осложнений и рецидивов и метастазов при осуществлении коррекции эндотелиальной дисфункции в среднем по группе снизилось в 2 раза.

Заключение. Коррекция эндотелиальной дисфункции может быть рекомендована в онкологической практике в периоперационном периоде для предотвращения развития послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярный рак; оперативное лечение; эндотелиальная дисфункция; L-аргинин; осложнения.*

Summary

**AUXILIARY ENDOTHELIUM-TROPHIC THERAPY
AT HEPATOCELLULAR CARCINOMA**

Sayakhat T. Olzhayev¹,
Aleksandr V. Lazarev²

¹ Almaty Regional Oncological Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Altai branch Russian Cancer Research Center of N.N. Blochin of the Russian Academy of Medical Science, Barnaul, Russian Federation.

Introduction. Endothelial dysfunction is the universal pathological process which is observed in particular at oncological diseases. Its correction can provide clinical effect.

Research objective was determination of results of correction of endothelial dysfunction at patients with hepatocellular carcinoma.

Materials and Methods. A prospective experimental clinical study was conducted according to the "experience-control" scheme.

78 patients with hepatocellular cancer carcinoma of II and III clinical stages which were exposed to radical surgical treatment are examined. The status of vascular endothelium and results of treatment depending on the carried-out correction of endothelial dysfunction (NO-group donator L-arginine and ACE inhibitors) was investigated.

Comparison of quantitative traits was carried out with the help of the Student's test. If the boundary criteria for the applicability of parametric methods are not met (the criterion for the equality of Fisher variances and the normality of the Kolmogorov-Smirnov distribution), the Mann-Whitney method is used. The frequencies were compared using a two-sided Fisher exact test. The level of statistical significance for the refutation of the null hypothesis was $p < 0.05$.

Results. Existence of significant disturbances of indicators of endothelial function in patients hepatocellular carcinoma in the initial period and their aggravation when performing treatment is revealed. In particular, acute increase of the contents of the circulating endotheliocytes and Vilebrand's factor, decrease in an endothelium-dependent vazodilyatation was observed. This analysis at hepatocellular carcinoma is carried out for the first time.

It is also established for the first time that application of L-arginine and its combination to inhibitors of angiotensin converting enzyme has allowed achieving partial correction of endothelial dysfunction, including decrease in a endothelium damage rate and restoration of his functional activity. Also decrease in frequency of complications in the early and remote postoperative period was observed. So, number of early postoperative complications and a recurrence and metastasises at implementation of correction of endothelial dysfunction on average decreased twice.

Conclusion. Correction of endothelial dysfunction can be recommended in oncological practice in the perioperative period for prevention of postoperative complications development.

Keywords: *hepatocellular carcinoma; surgical treatment; endothelial dysfunction; L-arginine; correction.*

Түйіндеме

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫ ОБЫР КЕЗІНДЕГІ ЖАНАМА ЭНДОТЕЛИОТРОПТЫ ТЕРАПИЯСЫ

Саяхат Т. Олжаев¹,**Александр В. Лазарев**²¹ ШЖҚКШ «Алматы регионалдық онкологиялық диспансері», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;² Алтай филиалы Н.Н. Блохин атындағы Ресей онкологиялық ғылыми орталығы РМГА, Барнаул қ., Ресей

Кіріспе. Эндотелиалды дисфункция – онкологиялық аурулар кезіндегі атап айтқанда бақыланатын жан жақты патологиялық процесс. Оның түзетуі клиникалық әсерді қамтамасыз етеді.

Зерттеу мақсаты – гепатоцеллюлярлы обырмен науқастарда эндотелиалды дисфункциясы түзету нәтижелері анықталды.

Материалдары мен Әдістері: Радикалды хирургиялық емдеуге шалдыққан II және III клиникалық кезеңдердегі гепатоцеллюлярлы обырмен 78 науқас тексерілді, соның ішінде 57 ер адам – 73,1% және 21 әйел – 26,9%, топ бойынша орташа жасы $57,4 \pm 1,7$ жыл. Тамыр эндотелиясы жағдайы және эндотелиалды дисфункцияға өткізілетін түзетуге байланысты емдеу нәтижелері зерттелді (NO-топ донаторы L-аргининмен және АПФ ингибиторлары көрсеткіштері бойынша).

Зерттеуге енгізу критерилері: бірінші тексеру кезінде II-III клин.кезеңдегі бауыр обырының болуы (T2N0M0 немесе T1-2N1M0, T3N0M0); 40 - 75 жасқа дейінгі жас; негізгі емдеу ретінде арнайы терапияның басқа әдістерімен оқшаулау немесе бірге хирургиялық емдеуді жүргізу; эндотелия жағдайына әсер ететін емдеу препараттары Хаттамасына кірмейтін қосымша қолданудан тұратын біріктірілген емдеуді өткізуге пациенттердің ақпараттық келісімінің болуы, сол сияқты ғылыми зерттеулер шеңберінде алынған мәліметтерді жалған қолдану.

Зерттеуден шығарылған критерилер: 40 жастан кіші және толық 75 жастан аса; ақпараттық келісімінің болмауы немесе зерттеудің соңғысынан басқа кез келген кезеңде қатысудан бас тарту (өңделген ақпаратты ұсыну); ауыр соматикалық аурулардың болуы (ЖИА жіті формалары, III кезеңдегі бақыланбайтын артериалды гипертензия, II ФК және жоғары созылмалы жүрек жетіспеушілігі, бронхиалды астма, созылмалы обструктивті бронхит және II ФК және жоғары созылмалы тыныс алу жетіспеушілігімен ілесетін өкпенің созылмалы обструктивті ауруы, созылмалы бүйрек жетіспеушілігімен ілесетін созылмалы гломерулонефрит, пиелонефрит, жүйелік аурулар (жүйелі қызыл жегі, ревматоидты артрит және б.).

Сандық белгілерді салыстыру Стьюденттік критерийлері көмегімен жүргізілді. Параметрлік әдістердің қолданылуының шекаралық критерийлері орындалмаса (Фишердің ауытқу теңдігі және Колмогоров-Смирнов бөлу нормалары), Манна-Уитни әдісі қолданылады. Жиіліктер екі жақты Fisher exact test арқылы салыстырылды. Нөлдік гипотезаны жоққа шығару үшін статистикалық маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ болды.

Нәтижелері. Шығыс мерзіміндегі бауыр обырымен науқастардағы эндотелия қызметі көрсеткіштерінің маңызды бұзылыстарының болуы анықталды және емдеу өткізу кезіндегі олардың тереңдеуі. Применение L-аргининді және олардың ангиотензинге айналу ферменті ингибиторымен олардың бірігуі эндотелиалды дисфункция біртіндеп түзелуіне жетудге мүмкіндік берді. Сол сияқты операциядан кейінгі тікелей және алыс мерзімде әртүрлі асқынулардың жиілігін төмендету байқалды.

Қорытынды. Операциядан кейінгі асқынулардың дамуын болдырмау үшін эндотелиалды дисфункцияның түзелуі операциядан кейінгі мерзімде онкологиялық тәжірибеде ұсынылуы мүмкін.

Негізгі сөздер: эндотелиалды дисфункция, гепатоцеллюлярлы обыр, L-аргинин және ангиотензин айналдыру ферменті ингибиторлармен оның қиюласуы.

Библиографическая ссылка:

Олжаев С.Т., Лазарев А.В. Вспомогательная эндотелиотропная терапия при гепатоцеллюлярном раке / Наука и здравоохранение. 2017. №6. С. 43-52.

Olzhayev S.T., Lazarev A.V. Auxiliary endothelium-trophic therapy at hepatocellular carcinoma. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 43-52.

Олжаев С.Т., Лазарев А.В. Гепатоцеллюлярлы обыр кезіндегі жанама эндотелиотропты терапиясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 43-52.

Актуальность

Особенностью рака печени является то, что опухолевый процесс развивается в крупнейшем паренхиматозном органе, обладающим максимальной метаболической активностью и очень богатым кровоснабжением. Поэтому опухоль данной локализации с самого начала контактирует с огромным количеством сосудов и соответствующим объемом эндотелиальных клеток [1].

По мере роста новообразования усиливается негативное его влияние на сосудистый эндотелий. При опухолях больших размеров отмечаются нарушения ее кровоснабжения при сохранении высокой метаболической активности, тканевая гипоксия и соответствующая системная реакция эндотелия.

Последнее заключается в выработке факторов, обеспечивающих развитие неоангиогенеза [11]. Однако, даже несмотря на целевую направленность эндотелия на увеличение кровотока при наличии гипоксии, другие системные механизмы способствуют патологическим его изменениям при злокачественных новообразованиях. Это, в первую очередь, оксидативный стресс [19], который, как полагают, в значительной степени выражен у больных злокачественными новообразованиями печени, поскольку этот орган обладает очень высокой метаболической активностью.

Поражение эндотелия в любой области, как известно, вызывает выраженную системную реакцию. До настоящего времени роль вазомоторной и гемостазиологической функции эндотелия в онкологии изучена недостаточно, а применение потенциальных подходов к коррекции нарушений не осуществляется.

Цель исследования – определение результатов коррекции эндотелиальной

дисфункции у больных гепатоцеллюлярным раком.

Материалы и методы

Проведено проспективное экспериментальное клиническое исследование по схеме «опыт-контроль».

Обследование, лечение и последующее наблюдение больных в стационарных и амбулаторных условиях проводилось на клинических базах Алматинского областного онкологического диспансера, Национального центра хирургии Министерства здравоохранения РК (г.Алматы) и Регионального онкологического диспансера г. Семей в течение 2008-2014 гг.

Обследованы 78 больных раком печени (гепатоцеллюлярная карцинома), в том числе 57 мужчин – 73,1% и 21 женщина – 26,9%, средний возраст по группе $57,4 \pm 1,7$ года. Из числа обследованных больных II клин. стадия была диагностирована у 35 (44,9%), IIIA клин. стадия – у 43 больных (52,6%). Для достижения цели исследования они были распределены на 2 группы – основную и сравнения равного численного состава (по 39 пациентов). Не было существенных различий между группами по возрастно-половому составу, распределению клинической стадии, объема новообразования, частоте сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, характеристикам оперативного вмешательства и проводимой противоопухолевой терапии.

Критерии включения в исследование: наличие рака печени II-III клин. стадии (T2N0M0 или T1-2N1M0, T3N0M0) при первичном обследовании; возраст от 40 до 75 лет; осуществление хирургического лечения изолированно или в сочетании с другими методами специфической терапии в качестве основного лечения; наличие информированного согласия пациентов на проведение комбинированного лечения,

включающего применение дополнительных, не входящих в Протоколы лечения препаратов, воздействующих на состояние эндотелия, а также на анонимное использование полученных данных в рамках научного исследования.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 40 и более 75 полных лет; отсутствие информированного согласия или отказ от участия в исследовании на любом этапе кроме последнего (представление обработанной информации); наличие тяжелых соматических заболеваний (острые формы ИБС, неконтролируемая артериальная гипертензия III ст., хроническая сердечная недостаточность II ФК и выше, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких, сопровождающиеся хронической дыхательной недостаточностью II ФК и выше), хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, сопровождающиеся хронической почечной недостаточностью, системные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.).

В контрольную группу были включены 40 практически здоровых лиц соответствующего возрастного-полового состава.

В качестве методов исследования сосудистого эндотелия использованы: определение содержания циркулирующих

эндотелиоцитов (ЦЭ) в крови; анализ концентрации фактора Виллебранда (ФВ) в крови на формализированных тромбоцитах; определение степени эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в доплерэхокардиографической пробе.

Для коррекции функционального состояния эндотелия использовали препарат L-аргинина в дозе 2000 мг/сутки в сочетании с ингибиторами АПФ по показаниям (наличие сопутствующей артериальной гипертензии). Назначение препаратов осуществлялось в основной группе.

Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента. При несоблюдении граничных критериев применимости параметрических методов (критерий равенства дисперсий Фишера и нормальности распределения – Колмогорова-Смирнова) использован метод Манна-Уитни. Сравнение частот осуществлялось с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Уровнем статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования

В таблице 1 представлены данные, полученные при анализе показателей сосудистого эндотелия у больных раком печени.

Таблица 1.

Показатели состояния сосудистого эндотелия у больных раком печени в зависимости от клинической группы до начала лечения.

Показатель	Контрольная группа (n=40)			Группа больных								
				основная (n=39)				сравнения (n=39)				
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	p<	П25	Me	П75	p<	p1>
ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов	1,9	2,2	2,5	5,7	8,3	11,0	0,01	5,3	8,0	10,6	0,01	0,05
ФВ, %	43,6	51,7	62,8	75,4	93,7	104,0	0,05	68,1	90,9	101,7	0,05	0,05
ЭЗВД, %	14,0	18,6	23,0	7,7	9,4	12,0	0,01	8,3	10,2	12,8	0,01	0,05
P - статистическая значимость различий с контрольной группой												
P ₁ - статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения												

Число циркулирующих эндотелиоцитов у больных с раком печени было увеличено очень значительно (6,1 на 1000 тромбоцитов в основной группе и 5,8 – в группе сравнения, относительные различия с контролем 3,77, 3,64 раза, $p < 0,01$ во всех случаях).

Уровень фактора Виллебранда также имел статистически значимое превышение над средним показателем в контрольной группе. Различия составили 42,0% и 39,2% соответственно (относительные различия с контролем 1,81, 1,76 раза, $p < 0,05$ во всех случаях).

Уровень ЭЗВД был снижен во всех группах. Степень снижения показателя относительно контроля достигала 9,2% и 8,4% от исходного диаметра артерии (1,98, 1,82 раза, $p<0,01$; $p<0,05$). Существенных различий между выделенными группами не было зарегистрировано.

У всех больных было проведено оперативное лечение первичного рака. В послеоперационном периоде осуществлено повторное исследование показателей сосудистого эндотелия. Результаты представлены в таблице 2.

Степень превышения числа циркулирующих эндотелиоцитов, отражающая выраженность повреждения сосудистого эндотелия экзогенными и эндогенными факторами, у больных гепатоцеллюлярным раком была весьма высокой. Наиболее высокие значения показателя были выявлены на 1-е и 3-и сутки, когда превышение над контрольным уровнем было более чем 6-кратным (6,45 и 6,36 раза соответственно, $p<0,01$). Отмечалось достаточно быстрое снижение, на 7-е сутки различия составили 4,05 раза ($p<0,01$ во всех случаях).

Концентрация ФВ также была наиболее высокой непосредственно после оперативного вмешательства. Различия с контролем составляли 2,08 и 2,11 раза на 1 и 3 сутки соответственно ($p<0,01$ в обоих случаях). Степень снижения данного показателя была меньше, чем таковая в отношении числа эндотелиоцитов в крови. На 7 сутки различия с контролем были достаточно высокими и достигали 1,92 раза ($p<0,01$).

Уровень ЭЗВД был в наибольшей степени снижен через 1 сутки после операции (1,48 раза, $p<0,05$), однако ни медиана показателя, ни его непосредственные значения у подавляющего большинства обследованных не были ниже 10%.

На момент обследования, предшествующего операции, содержание циркулирующих эндотелиоцитов в группе больных гепатоцеллюлярным раком, получавших L-аргинин, не имело существенных отличий от группы сравнения. Различия по данному параметру через 1 сутки после операции достигли 1,18 раза, хотя не имели статистической значимости ($p>0,05$), через 3 суток – 1,25 раза ($p<0,05$) и в конце исследования – 1,88 раза ($p<0,01$).

Уровень ФВ был ниже в основной группе на всем протяжении исследования, но статистически значимые различия с группой сравнения имели место только через 1 и 3 суток после операции (1,25 и 1,26 соответственно, $p<0,05$ в обоих случаях).

ЭЗВД была значительно большей у больных основной группы в течение всего послеоперационного периода, при этом степень различий между группами больных не имело особенностей, связанных со сроком обследования (1,48 раза через 1 сутки, 1,62 через 3 суток и 1,52 – через 7 суток, $p<0,05$ во всех случаях).

В таблице 3 представлены данные о клинических результатах лечения с использованием метода коррекции эндотелиальной дисфункции.

Таблица 3.

Ближайшие и отдаленные результаты лечения злокачественных новообразований печени в группах обследованных.

Группы по стадии	Группы по лечению				P
	основная (n=39)		сравнения (n=39)		
	абс.число	%	абс.число	%	
Наличие осложнений в раннем послеоперационном периоде					
II стадия, n=35	2	12,5	6	31,6	<0,05
III стадия, n=43	5	21,7	8	40,0	<0,05
Всего, n=78	7	17,9	14	35,9	<0,05
Развитие рецидивов и/или метастазов					
II стадия, n=35	2	12,5	7	36,8	<0,01
III стадия, n=43	8	34,8	13	65,0	<0,05
Всего, n=78	10	25,6	20	51,3	<0,05

Таблица 2.

Динамика показателей состояния сосудистого эндотелия у больных раком печени в послеоперационном периоде в зависимости от лечения

Показатель	Группа больных																													
	основная (n=39)						сравнения (n=39)																							
	ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов			ФВ, %			ЗЗВД, %			ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов			ФВ, %			ЗЗВД, %														
	П25	Ме	П75	Р _{ос}	П25	Ме	П75	Р _{ос}	П25	Ме	П75	Р _{ос}	П25	Ме	П75	Р _{ос}	П25	Ме	П75	Р _{ос}	П25	Ме	П75	Р _{ос}						
Контрольная группа (n=40)	1,9	2,2	2,5	-	43,6	51,7	62,8	-	14,0	18,6	23,0	-	1,9	2,2	2,5	43,6	51,7	62,8	14,0	18,6	23,0	1,9	2,2	2,5	43,6	51,7	62,8	14,0	18,6	23,0
Больные до операции (1)	6,7	10,0	12,8	>0,05	78,2	95,5	109,4	>0,05	10,7	14,3	16,9	>0,05	6,9	10,3	12,7	81,1	98,7	110,4	10,1	13,6	16,2	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Р																														
После операции (1 сутки)	12,0	14,2	18,1	>0,05	93,9	107,7	118,7	>0,05	9,5	12,6	15,3	<0,05	13,5	16,8	20,3	109,5	134,5	143,7	6,9	8,5	10,7	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
(2) Р																														
Р ₁₋₂																														
(3) 3 суток	13,6	14,0	16,9	<0,05	98,5	109,2	121,5	<0,05	10,6	13,1	17,8	<0,05	15,2	17,5	22,6	118,8	137,3	150,2	6,4	8,1	9,8	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Р																														
Р ₁₋₃																														
Р ₂₋₃																														
(4) 7 суток	6,1	8,9	11,5	<0,05	81,6	99,3	106,7	<0,05	12,2	15,0	20,4	<0,05	10,4	16,7	19,3	104,0	129,1	138,6	7,2	9,9	12,5	<0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Р																														
Р ₁₋₄																														
Р ₂₋₄																														
Р ₃₋₄																														

Примечание: Р – показатель статистической значимости различий с контрольной группой;

Р_{п-п} – показатели статистической значимости различий в одной группе больных в динамике;

Р_{ос} - значимость различий между основной группой и группой сравнения

У обследованных больных раком печени отмечалась значительная частота осложнений раннего послеоперационного периода, в группе сравнения составившая при II клин. стадии – 31,6%, а при III клин. стадии – 40,0%. Различия между основной группой и группой сравнения были весьма существенными и значимыми при II клин. стадии, составив 2,53 раза ($p < 0,05$), при III клин. стадии их степень была более умеренной (1,84 раза, $p < 0,05$).

Поздние осложнения, связанные с прогрессированием заболевания, также значительно реже выявлялись у пациентов основной группы. При II клин. стадии различия составили 2,94 ($p < 0,01$), при III клин. стадии 1,87 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, наблюдалось существенное снижение частоты ранних и поздних осложнений лечения первичного рака печени при проведении коррекции эндотелиальной дисфункции.

Обсуждение

Немаловажным в онкологии является влияние нарушения эндотелия на состояние системы гемостаза. Существенная часть негативных исходов новообразований связана с тромботическими осложнениями [9,4]. В настоящее время основным подходом к их профилактике является длительное назначение гепаринов и антикоагулянтов непрямого действия [16]. Это представляется вполне обоснованным, так как одним из ведущих механизмов тромбозов при злокачественных опухолях является повышенное выделение фактора VIIa, реакции с участием последнего блокируются антикоагулянтами группы кумаринов [25].

Однако процессы увеличения прокоагулянтной активности при онкологических заболеваниях, как было показано в ряде исследований [6,23], не ограничиваются вышеуказанным механизмом. По разделяемому нами мнению, они включают на начальном этапе также сосудисто-тромбоцитарный компонент [13,21].

Распространение новообразования в сосудистом русле как в виде первичного метастазирования [3], так и после радикального противоопухолевого лечения, также во многом связано с эндотелиальными механизмами. Достаточно сказать, что адгезия

клеточных элементов вне зависимости от их происхождения к нормальному неповрежденному эндотелию маловероятна [18], а циркулирующие опухолевые клетки погибают в течение нескольких суток. В то же время поврежденный эндотелий определяет не только и не столько возможность адгезии и пенетрации отдельными клетками новообразования, сколько их активацию в случае организации тромбов в зоне микроциркуляции [20]. Таким образом, даже максимальная абластика при проведении оперативного вмешательства не может гарантировать отсутствия метастазов, развивающихся после операции.

Сложным и до настоящего времени спорным вопросом остается потенциальное влияние на течение и исходы онкологического процесса препаратов, воздействующих на функции сосудистого эндотелия. Одной из основных точек зрения является повышение риска прогрессирования новообразования при активации NO-синтазы и/или использовании донаторов NO-группы [2,5,7].

Показано ускорение опухолевого роста при росте концентрации NO-групп [15]. Данное наблюдение может найти объяснение в улучшении функционального состояния эндотелия сосудов новообразования, приводящем к увеличению кровоснабжения солидной опухоли. Так, в исследовании [8] данные эффекты были выявлены при локализации опухолей в области головы и шеи.

В то же время, существует и активно развивается противоположная точка зрения, также основанная на результатах экспериментального моделирования опухолевого процесса и анализа отдельных факторов, способствующих его подавлению [10,22,12].

Свидетельством в пользу гипотезы о позитивном влиянии донаторов NO-групп в лечении злокачественных новообразований может служить также исследование, посвященное анализу их роли при гепатоцеллюлярной карциноме. Авторы указывают на наличие роли концентрации NO в определении «биологического поведения» клеток опухоли, причем их способность к

миграции и инвазии снижается при повышенном содержании фактора [14,24].

Имеются также указания на повышение чувствительности опухолевых тканей к химиотерапии при применении донаторов NO, сочетающееся с протекцией нормальных тканей к токсическому воздействию противоопухолевых препаратов [17].

В любом случае, проводимое нами лечение, включающее метод коррекции эндотелиальной дисфункции, проводилось параллельно с радикальным хирургическим лечением. Последнее полностью устраняло риск дальнейшего роста новообразования (вместе с самим новообразованием).

Заключение

Воздействие на сосудистый эндотелий может войти в состав способов противоопухолевого лечения, и, хотя и не в той же мере, как оперативные способы, лучевая, химио- и иммунотерапия, но способно внести позитивный вклад в клинические результаты. Даже тот узконаправленный и не имеющий завершеного теоретического обоснования метод, который был использован в нашем исследовании, способствовал улучшению клинических результатов, по крайней мере, в раннем послеоперационном периоде.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Авторы имеют равноценный вклад в проведении исследования и написании статьи.

Дополнительные источники финансирования для данной работы отсутствуют.

Литература:

1. Balogh J., Victor D., Asham E.H. et al. Hepatocellular carcinoma: a review // *J Hepatocell Carcinoma*. 2016. Vol.3. P.41-53.
2. Basudhar D., Glynn S.A., Greer M. et al. Coexpression of NOS2 and COX2 accelerates tumor growth and reduces survival in estrogen receptor-negative breast cancer // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017. Vol.114(49). P.13030-13035.
3. Blazejczyk A., Papiernik D., Porshneva K., Sadowska J., Wietrzyk J. Endothelium and cancer metastasis: Perspectives for antimetastatic therapy // *Pharmacol Rep*. 2015. Vol.67(4). P.711-718.

4. Connolly G.C., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. *Thromb Res*. 2010. Vol.126(2). P.113-118.
5. de Oliveira G.A., Cheng R.Y.S., Ridnour L.A. et al. Inducible Nitric Oxide Synthase in the Carcinogenesis of Gastrointestinal Cancers // *Antioxid Redox Signal*. 2017. Vol.26(18). P.1059-1077.
6. Elyamany G., Alzahrani A.M., Bukhary E. Cancer-associated thrombosis: an overview // *Clin Med Insights Oncol*. 2014. Vol.8. P.129-137.
7. Fukumura D., Kashiwagi S., Jain R.K. The role of nitric oxide in tumour progression // *Nat Rev Cancer*. – 2006. – Vol.6. – P.521-534.
8. Gallo O., Masini E., Morbidelli L. et al. Role of nitric oxide in angiogenesis and tumor progression in head and neck cancer // *J Natl Cancer Inst*. 1998. Vol.90. P.587-596.
9. Halámková J., Penka M. Current Recommendations for the Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Klin Onkol*. 2017. Vol.30(2). P.100-105.
10. Hickok J.R., Thomas D.D. Nitric oxide and cancer therapy: the emperor has NO clothes. *Curr Pharm Des*. 2010;16:381–91.
11. Hui G., Meng M. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in women with ovarian cancer: A meta-analysis // *J BUON*. 2015. Vol.20(3). P.870-878.
12. Lee S.Y., Rim Y., McPherson D.D., Huang S.L., Kim H. A novel liposomal nanomedicine for nitric oxide delivery and breast cancer treatment // *Biomed Mater Eng*. 2014. Vol.24. P.61-67.
13. Levi M. Cancer-related coagulopathies // *Thromb Res*. 2014. Vol.133. Suppl 2: S70-75.
14. Leon L., Jeannin J.F., Bettaieb A. Post-translational modifications induced by nitric oxide (NO): implication in cancer cells apoptosis // *Nitric Oxide*. 2008. Vol.19. P.77-83.
15. Lo H.W., Hsu S.C., Ali-Seyed M. et al. Nuclear interaction of EGFR and STAT3 in the activation of the iNOS/NO pathway // *Cancer Cell*. 2005. Vol.7. P.575-589.
16. Riess H., Habbel P., Jühling A., Sinn M., Pelzer U. Primary prevention and treatment of venous thromboembolic events in patients with gastrointestinal cancers // *World J Gastrointest Oncol*. 2016. Vol.8(3). P.258-270.

17. Qiu M., Ke L., Zhang S. et al. JS-K, a GST-activated nitric oxide donor prodrug, enhances chemosensitivity in renal carcinoma cells and prevents cardiac myocytes toxicity induced by Doxorubicin // *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017. Vol.80(2). P.275-286.
18. Singleton P.A. Hyaluronan regulation of endothelial barrier function in cancer // *Adv Cancer Res.* 2014. Vol.123. P.191-209.
19. Søndergaard E.S., Fonnes S., Gögenur I. Endothelial dysfunction after non-cardiac surgery: a systematic review // *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015. Vol.59(2). P.140-146.
20. Reymond N., d'Água B.B., Ridley A.J. Crossing the endothelial barrier during metastasis // *Nat Rev Cancer.* 2013. Vol.13(12). P.858-870.
21. Tomczyk M., Nowak W., Jaźwa A. Endothelium in physiology and pathogenesis of diseases // *Postepy Biochem.* 2013. Vol.59(4). P.357-364.
22. Vannini F., Kashfi K., Nath N. The dual role of iNOS in cancer // *Redox Bio.* 2015. Vol.6. P.334-343.
23. Yamashita Y. Hypercoagulable State in Cancer // *Rinsho Byori.* 2015. Vol.63(12). P.1435-1442.
24. Zhou L., Zhang H., Wu J. Effects of nitric oxide on the biological behavior of HepG2 human hepatocellular carcinoma cells // *Exp Ther Med.* 2016. Vol.11(5). P.1875-1880.
25. Wolberg A.S., Mast A.E. Tissue factor and factor VIIa--hemostasis and beyond // *Thromb Res.* 2012. Vol.129. Suppl 2:S1-4.

Контактная информация:

Олжаев Саяхат Таурбекович – директор Алматинского регионального онкологического диспансера Министерства Здравоохранения Республики Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Демченко, 83.

E-mail: s.olzhaev20@gmail.com

Телефон: +7 (727) 399-38-81, +7 (701) 774-99-99

Получена: 2 сентября 2017 / Принята: 22 сентября 2017 / Опубликовано online: 31 октября 2017

УДК: 618.19:616-006.03-614

АНАЛИЗ РАННИХ И ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ И ВНЕДРЕНИЕ ДАННОГО МЕТОДА В ПРОГРАММУ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тасболат А. Адылханов, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Айнур С. Байсалбаева, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Евгения О. Косымбаева, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Алмагуль С. Жабагина, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Альфия Р. Назарова, <http://orcid.org/0000-0002-5609-8655>

Кафедра онкологии и визуальной диагностики,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан

Актуальность: Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. Диагностика РМЖ на ранних стадиях позволила изменить подход к лечению больных - замена проведения радикальных мастэктомий (РМЭ) органосохраняющими операциями (ОСО) с последующей лучевой терапией (ЛТ). Актуальна проблема новых методик послеоперационной ЛТ с гипофракционированными дозами облучения, которые при эквивалентном стандартному курсу воздействию на опухоль обладают меньшими рисками и сроками лечения. Одновременное развитие новых технологий ЛТ способствует увеличению частоты применения гипофракционированных режимов.

Цель - улучшение результатов лечения больных РМЖ за счет разработки ускоренных гипофракционированных режимов ЛТ и внедрение данного метода ЛТ в комплексное лечение рака молочной железы.

Материалы и методы: Дизайн исследования: контролируемое клиническое исследование.

160 пациенток, с выполненными ОСО и РМЭ, с гистологически подтвержденным диагнозом «Рак молочной железы», разделены поровну на две группы: основная (гипофракционированная лучевая терапия (ГФЛТ)) и контрольная (традиционный курс ЛТ).

Лечение проводилось согласно клиническим протоколам. Обе группы сопоставимы по возрасту, молекулярным и гистологическим типам опухолей, стадийности.

При анкетировании и математической обработке результатов опроса использовались программы «EORTCQLQ-C30 ScoringManual» для EORTCQLQ-C30/BR23.

Достоверность различий оценивалась по методу Wilcoxon-Mann-Whitney. Весь анализ был проведен с помощью программного обеспечения SPSS ver.20.

Результаты: Рассмотрев различия в группах с традиционной и ГФЛТ, у больных РМЖ установлена статистически значимая разница в пользу последней. Частота лучевых повреждений при ГФЛТ ниже, чем при традиционной за счет меньших фракционных доз облучения на кожные покровы.

На заседании ОЮЛ "Ассоциация онкологов РК" предложено внесение изменений в клинический протокол диагностики и лечения РМЖ №17 от 27 ноября 2017го года о ГФЛТ в лечении РМЖ.

Вывод: Увеличение количества больных, выявленных на ранних стадиях, позволит проводить ОСО, снижающие количество приближенных и отдаленных послеоперационных осложнений. Широкое внедрение ОСО потребует выбора режима ЛТ с увеличением РОД,

влияющего на снижение рецидивов, одновременно обеспечивая лучшие косметические результаты и сокращая сроки лечения.

Внедренная методика ГФЛТ позволит составить клинически безопасную и экономически эффективную альтернативу традиционной ЛТ.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак молочной железы, гипофракционирование, ранние и отдаленные результаты.

Summary

THE ANALYSIS OF THE EARLY AND LONG-TERM RESULTS OF THE HYPOFRACTIONED RADIATION THERAPY AND IMPLEMENTATION OF THIS METHOD IN THE COMPLEX TREATMENT PROGRAM OF BREAST CANCER

Tasbolat A. Adylkhanov, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Ainur S. Baissalbayeva, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Yevgeniya O. Kossymbayeva, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Almagul S. Zhabagina, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Alfiya R. Nazarova, <http://orcid.org/0000-0002-5609-8655>

Oncology and radiology department
Semey State Medical University,
Semey, Kazakhstan;

Background: The Breast Cancer takes first place in structure of oncological incidence and mortality around the world. Diagnostics of the breast cancer at early stages has allowed changing approach to treatment of patients - replacement of carrying out radical mastectomies with organ-preserving operations with the subsequent radiation therapy. The problem of new techniques of postoperative radiation therapy with the hypofractionated radiation doses which at impact equivalent to a standard course on a tumor have smaller risks and terms of treatment is relevant. Simultaneous development of new technologies of radiation therapy promotes increase in frequency of application of the hypofractionated modes.

The goal is improvement of treatment results of the breast cancer patients due to development of the accelerated hypofractionated radiation therapy regimes and implementation of this method in a complex treatment therapy of breast cancer.

Methods: Design of a research: controlled clinical trial.

160 patients, with executed radical mastectomies and organ-preserving operations, with histologically confirmed diagnosis "Breast cancer", are divided equally into two groups: main (hypofractionated radiation therapy) and control (traditional course of radiation therapy). Treatment was carried out according to clinical protocols.

Both groups are comparable on age, molecular and histologic types of tumors, staging.

When questioning and mathematical processing of results the EORTC QLQ-C30 Scoring Manual programs for EORTC QLQ-C30/BR23 were used. The reliability of distinctions was estimated by the Wilcoxon-Mann-Whitney method. The whole analysis was performed with SPSS ver.20 software.

Results: Having considered differences in groups with traditional and hypofractionated radiation therapy at the breast cancer patients is established statistically significant difference in favor of the last. Frequency of radiation damages at hypofractionated radiation therapy is lower than at traditional at the expense of smaller fractional doses of radiation on integuments.

At a meeting of Association of Oncologists of RK is offered entering of changes into the clinical protocol of diagnostics and treatment of the breast cancer No. 17 for November 27 of the 2017th year about hypofractionated radiation therapy in treatment of the breast cancer.

Conclusions: Increase in number of the patients revealed at early stages will allow carrying out organ-conserving operations reducing quantity of the approximate and remote postoperative complications. Widespread introduction of organ-preserving operations will demand the choice of the radiation therapy mode with increase the single focal dose, which influenced on decrease in a recurrence, at the same time providing the best cosmetic results and will reduce treatment terms.

The introduced technique of hypofractionated radiation therapy will allow making clinically safe and economically effective alternative of traditional radiation therapy.

Key words: radiation therapy, breast cancer, hypofractionation, early and long-term results.

Түйіндеме

ГИПОФРАКЦИЯЛАНҒАН СӘУЛЕЛІК ТЕРАПИЯНЫҢ БАСТАПҚЫ ЖӘНЕ ШЕТКЕРІ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛДАУ ЖӘНЕ БҰЛ ӘДІСТІ СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫН КЕШЕНДІ ЕМДЕУ БАҒДАРЛАМАСЫНА ЕНГІЗУ

Тасболат А. Адылханов, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Айнур С. Байсалбаева, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Евгения О. Косымбаева, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Алмагуль С. Жабагина, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Альфия Р. Назарова, <http://orcid.org/0000-0002-5609-8655>

Онкология және визуальді диагностика кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілік: Сүт безі обыры (СБО) бүкіл әлемдегі онкологиялық науқастану мен өлім құрылымында бірінші орынды алады. Бастапқы сатыларында СБО диганостикалау науқастарды емдеуге бағытты өзгертуге – келесілік сәулелік терапия (СТ) арқылы орган сақтаушы операциялармен (ОСО) радикальдық матсэктомия (РМЭ) жүргізуді алмастыруға мүмкіндік берді. Сәулелендірудің гипофракцияланған мөлшерлері бар операциядан кейінгі СТ-ның жаңа әдістемелері мәселесі өзекті, олар ісікке әсер етудің ұқсас стандартты курсы кезінде емдеудің аз қауіптері мен мерзімдеріне ие. СТ жаңа технологияларының бір уақытта дамуы гипофракционирленген режимдерді қолдану жиілігінің артуына әсер етеді.

Зерттеудің мақсаты – СТ жылдамдатылған гипофракцияланған режимдерін әзірлеу есебінен СБО науқастарын емдеу нәтижелерін жақсарту және сүт безі обырын кешенді емдеуге СТ осы әдісін енгізу.

Әдістері: Зерттеу дизайны - бақыланатын клиникалық зерттеу.

«Сүт безі обыры» гистологиялық расталған диагнозы бар ОСО және РМЭ орындалған 160 емделуші теңдей екі топқа бөлінген: негізгі (гипофракцияланған сәулелік терапия (ГФСТ) және бақылау (СТ дәстүрлі курсы). Емдеу клиникалық хаттамаларға сәйкес жүргізілді.

Екі топ та жасы, ісіктердің молекулярлық және гистологиялық типтері, сатысы бойынша бірдей.

Сұрақ нәтижелерін математикалық өңдеу мен сауалнама кезінде EORTCQLQ-C30/BR23 арналған «EORTCQLQ-C30ScoringManual» бадарламалары пайдаланылды.

Айырмашылықтардың сенімділігі Wilcoxon-Mann-Whitney әдісі бойынша бағаланды.

Бүкіл талдау SPSS 20 бағдарламасы көмегімен жүзеге асырылды.

Нәтижелері: СБО науқастарының дәстүрлі және ГФСТ топтарындағы айырмашылықтарын қарап соңғысындағы статистикалық маңызды айырмашылық орнатылған. ГФСТ кезіндегі сәулелік зақымдану жиілігі тері жабындарына сәулелендірудің аз фракциялық мөлшерінің есебінен дәстүрліден қарағанда төмен. «ҚР онкологтар қауымдастығы» ОЮЛ отырысында СБО емдеудегі ГФСТ туралы 2017 жылғы 27 қарашадағы №17 СБО емдеу мен диагностикалаудың клиникалық хаттамасына өзгерістер енгізу ұсынылды.

Қорытынды: Бастапқы сатыларда анықталған науқастар санының артуы жақындатылған және шеткері операциядан кейінгі асқынулардың санын төмендететін ОСО жүргізуге мүмкіндік береді. ОСО кеңінен енгізу үздік косметикалық нәтижелерді бір мезетте қамтамасыз ете отырып рецидивтерді төмендетуге әсер ететін РОД артуы арқылы СТ режимін таңдауды талап етеді және емдеу мерзімдерін азайтады.

ГФСТ енгізілген әдістемесі дәстүрлі СТ клиникалық қауіпсіз және экономикалық тиімді баламасын құруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: сәулелік ем, сүт безі обыры, гипофракцияландыру, жедел әсер, бастапқы және шеткері нәтижелер.

Библиографическая ссылка:

Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Косымбаева Е.О., Жабагина А.С., Назарова А.Р. Анализ ранних и отдаленных результатов гипофракционированной лучевой терапии и внедрение данного метода в программу комплексного лечения рака молочной железы // Наука и Здоровоохранение. 2017. №6. С. 53-66.

Adykhanov T.A., Baissalbayeva A.S., Kossymbayeva Ye.O., Zhabagina A.S., Nazarova A.R. The analysis of the early and long-term results of the hypofractionated radiation therapy and implementation of this method in the complex treatment program of breast cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 53-66.

Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Косымбаева Е.О., Жабагина А.С., Назарова А.Р. Гипофракцияланған сәулелік терапияның бастапқы және шеткері нәтижелерін талдау және бұл әдісті сүт безі обырын кешенді емдеу бағдарламасына енгізу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 53-66.

Введение.

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире [23].

Диагностика РМЖ на ранних стадиях позволила изменить подход к лечению больных. Важным достижением в комплексном лечении была замена проведения РМЭ ОСО с последующей адъювантной ЛТ [16]. Обоснованием для проведения ОСО являются их преимущества в виде косметических, психологических и социальных компонентов. Экономные хирургические операции в сочетании с проведением ЛТ, не уступают по эффективности операциям большего объема [4].

Широкий арсенал методов лучевой терапии позволяет персонифицировать лечение и

использовать определенный способ облучения в зависимости от общего состояния пациенток, локализации и распространения опухолевого процесса [24].

Современные технологии ЛТ обеспечивают высокую точность облучения опухоли, что позволяет увеличить дозу на очаге, интенсифицировать курс лечения и повысить его эффективность без риска повышения частоты лучевых осложнений [5, 26]. Применение модифицированных методик ЛТ усиливают абластичность оперативного лечения особенно после ОСО, повышают операбельность местнораспространенных процессов [9].

Подведение высоких доз облучения при традиционных режимах фракционирования бывает затруднительным из-за риска возникновения постлучевых осложнений.

Высокие темпы современной жизни, занятость женщин, а также незаинтересованность пациенток в пролонгированном лучевом лечении, ведет к поиску альтернативных путей решения проблемы, один из которых – гипофракционирование курса ЛТ [7].

В этом направлении в 2011 году несколько авторитетных экспертов из Американского сообщества радиологов-онкологов (The American Society for Radiation Oncology (ASTRO)) сформировали научный совет с целью определения основных показаний к послеоперационному гипофракционированному облучению МЖ. Основой для клинических рекомендаций [18] стали результаты четырех масштабных проспективных исследований (канадских и британских), которые демонстрировали схожие показатели локального контроля и одинаковую частоту поздних осложнений [6]. Согласно рекомендациям экспертов, ускоренный гипофракционированный курс лучевой терапии на молочную железу (42,5 Гр за 16 фракций) может быть применен у больных после ОСО при определенных условиях: стадия pT1-2N0, возраст старше 50 лет, больные не получали химиотерапию, при планировании колебания дозы в пределах молочной железы $\pm 7\%$; сердце должно быть полностью исключено из зоны облучения. Вместе с тем для всех других больных, которым проведено органосохраняющее оперативное лечение, остается предметом научных дискуссий.

Некоторые эксперты считают гипофракционирование допустимым и для пациенток с метастазами в подмышечных лимфоузлах, получивших химиотерапию [10].

Актуальна проблема разработки и внедрения в клиническую практику новых, радиобиологически обоснованных методик послеоперационной ЛТ с нестандартными режимами фракционирования дозы облучения, которые при эквивалентном стандартному курсу воздействия на опухоль обладали бы меньшими рисками облучения органов риска и меньшими сроками лечения [14]. Одновременно развитие новых технологий ЛТ, трехмерной конформной и модулированной интенсивностью ЛТ,

способствует увеличению частоты потенциального применения ГФЛТ [1].

Выше приведенные данные свидетельствуют о том, что внедренная методика фракционирования ЛТ позволит составить клинически безопасную и экономически эффективную альтернативу традиционной ЛТ.

Цель - улучшение результатов лечения больных РМЖ за счет разработки ускоренных гипофракционированных режимов адьювантной ЛТ.

Задачи:

- Проведение анализа ранних и отдаленных результатов лечения рака молочной железы в зависимости от режимов лучевой терапии.

- Разработка и внедрение метода ГФЛТ в программе комплексного лечения РМЖ на базе Регионального Онкологического диспансера (РОД) г. Семей.

Методы

Дизайн исследования: контролируемое клиническое исследование.

Критерии включения: пациентки, которым были выполнены ОСО и РМЭ, с гистологически подтвержденным диагнозом «Рак молочной железы».

Критерии исключения: сочетанное проведение химиолучевого лечения, сопутствующий коллагенозы в остром периоде, беременность, отдаленные метастазы, наличие синхронного рака иной локализации, отказ подписать информированное согласие.

Из 160 человек, в соответствии со всеми пунктами критериев отбора, сформирована основная группа, состоящая из 80 человек, получивших ГФЛТ. В контрольную группу вошли пациентки, получившие ТЛТ.

Обе группы были сопоставимы по возрастной категории: в основной группе средний возраст составил $M=56,9$; $Me=56,63$; $IQR=18$; в контрольной группе $M=56,73$; $Me=55,91$; $IQR=17$; критерий Манна-Уитни (U) = 309; $p=0,946$. В целом лица трудоспособного возраста 40-60 лет составили 55,7% от общей выборки.

Согласно протокола мультицентрового международного исследования, утвержденного Kumiko Karasawa (Национальный Институт Радиологических Наук, Япония),

после подписания информированного согласия, основной группе проведена ГФЛТ по схеме 16 фракций по 2,7 Гр на область послеоперационного рубца МЖ и зон регионарного лимфооттока, суммарная очаговая доза (СОД) составила 43,2 Гр.

В контрольной группе пациентки получили лечение в соответствии стандарта лечения - СОД 50 Гр за 25 фракций (РОД=2Гр).

Всем пациенткам, топометрическая подготовка выполнялась на КТ-симуляторе GE OPTIMA CT580, планирование ЛТ проводилось на планирующих системах Plan W и Eclipse.

Лучевое воздействие на область молочной железы проводилось с использованием фотонного излучения энергией 6 и 15 МэВ.

Лучевое лечение доставлено дистанционным методом на гамма-терапевтических аппаратах Terabalt (GK60T03, Чехия, 2008 г.в.), а также линейном ускорителе Truebeam (Varianmedicalsystems, США 2013 г.в.).

Защита индивидуальных данных участников исследования гарантированы действующими законодательно-нормативными актами РК. У каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании после разъяснения целей и методики его проведения.

В зависимости от нормальности распределения количественных данных применялись параметрические и непараметрические критерии анализа. Среди параметрических: t - критерий Стьюдента для независимых выборок, среди непараметрических: критерий Манна-Уитни (U), критерий Краскела-Уоллиса (H). Для номинальных данных использовался χ^2 -квадрат Пирсона, критерий Тау-В-Кендалла, критерий Тау-С-Кендалла. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Статистический анализ проводился в программе SPSS версии 20.

Больных, включенных в исследование, распределили в зависимости от стадий в соответствии с классификацией TNM 7-го пересмотра (UICC, декабрь, 2009г.). Наибольшее число пациенток имели T2N0 стадию – 41,2%

При определении гистологического типа опухоли в РОД г. Семей используется гистологическая классификация опухолей МЖ ВОЗ 2012г.

При распределении по гистологическому типу РМЖ, случаи заболевания были разделены на:

- инвазивный протоковый (78-48,7%);
- инвазивный дольковый (49-30,5%);
- редкие формы (муцинозная - 9 случаев, медулярная - 10, папиллярная карциномы - 6, всего - 33 случая) (20,8%).

В исследовании проведено распределение пациенток по молекулярным типам РМЖ (100%):

- Люминальный А (48,8%-50%),
 - Люминальный Б (26,2%-27,5%),
 - Гиперэкспрессия (11,2%-10%),
 - Трижды негативный (13,8%-12,5%),
- по этому параметру группы исследования так же были сопоставимы.

Были использованы данные анкетирования пациентов, выполненного с помощью официальных русскоязычных и казахскоязычных версий опросников EORTC QLQ-C30/BR23 [17, 19] Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC). Анкеты заполнялись собственноручно самими пациентами.

При математической обработке результатов опроса использовались счетные руководства «EORTC QLQ-C30 Scoring Manual» для EORTC QLQ-C30/BR23 (Приложение В). Достоверность различий оценивалась по методу Wilcoxon-Mann-Whitney.

Для мониторинга гематологических реакций на лучевое воздействие, каждая пациентка сдавала общий анализ крови с основными показателями. Проводилась оценка местной реакции кожных покровов на лучевое лечение, контрольный осмотр при завершении курса ЛТ.

При сравнительной оценке рецидивирования РМЖ - точкой отсчета являлась дата окончания курса ГФЛТ. В нашем исследовании период наблюдения максимально составил – 30 месяцев. Обследование включает в себя - осмотр МЖ, и области регионарного лимфооттока, ультразвуковое исследование, магнитно-

резонансная томография для исключения возможного рецидивирования.

При сравнительной оценке ранних лучевых осложнений был осмотрен кожный покров, подкожная клетчатка, ткани МЖ, проведена аускультация легких (1 раз в неделю во время ГФЛТ, в конце курса лечения, через 1 и 3 месяца после полученного курса лечения). Оценка осложнений проводилась по международной шкале (Общая Терминология Критериев Побочных Эффектов).

Сравнительная оценка поздних лучевых осложнений включала: исследование кожного покрова, подкожной клетчатки, тканей МЖ, легких, сердца - каждые 6 месяцев в течение 5 лет, и 1 раз в год после 5 лет.

Стадирование повреждений кожи у больных РМЖ, включенных в исследование, было проведено в соответствии с международной шкалой Исследовательской группы по лучевой терапии RTOG/EORTC [22].

Полученные предварительные результаты освещены путем обсуждения на научно-практических конференциях и семинарах Республиканского и Международного уровней, публикации статей и тезисов в отечественных журналах, ближнего и дальнего зарубежья.

Исследование проводилось с использованием международных протоколов FNCA: Clinical Study Protocol of Radiation Oncology 2013 и полностью отвечает требованиям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 2009. Полученные предварительные результаты освещены путем обсуждения на научно-практических конференциях и семинарах Республиканского (XI Международный научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье» имени Б. Атчабарова, Семей, 2015, 28-29 августа (Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Косымбаева Е.О.); VI Съезд онкологов и радиологов Казахстана «Интеграция технологий и знаний», Алма-ты, 2017, 27-28 апреля (Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С.) и Международного уровней (Международный форум разработки научно-клинических протоколов 2015г. Вьетнам; 2016г., Индонезия; 2017г. Филиппины в сессии Study of Hypofractionated Radiotherapy for

Breast Cancer (Whole Breast Irradiation / BREAST-I) FNCA 2015 Workshop on Radiation Oncology Project, December 1st - 4th, 2015, Hanoi, Vietnam; FNCA 2016 Workshop on Radiation Oncology, November 8-11, 2016, Surabaya, Indonesia; FNCA FY 2017 Workshop on Radiation Oncology Project, October 25-28, 2017, Manila, the Philippines, www.fnca.mext.go.jp), публикации статей и тезисов в отечественных журналах, ближнего и дальнего зарубежья. Статья опубликована в журнале с импакт-фактором Eldar Beysembaev, Zarina Bilyaeva, Lyazat Kozhakenova, Aizhan Abiltayeva, Spatial and Temporal Epidemiological Assessment of Breast Cancer Incidence and Mortality in Kazakhstan. 1999-2013. Staging results of breast cancer with double staging. Asian Pac J. Cancer Prev, 13, 2341-4.

Результаты

Во множественных исследованиях изучались сроки возникновения локальных рецидивов в зависимости от объема проведенного оперативного лечения, разных схем комплексного лечения, молекулярно-генетических подтипов РМЖ [15]. По результатам данных исследований были разработаны практические рекомендации Американского Общества Онкологов (NCCN), Европейского общества онкологов (EORTC) [3]. Благодаря внедрению разработанных стандартов лечения РМЖ удалось значительно снизить показатели смертности и увеличить показатели выживаемости пациенток [8]. Однако, несмотря на успехи комплексного лечения РМЖ, частота местных рецидивов остается достаточно высокой [2].

В общей сложности у 8 (5,0%) пациентов наблюдался ипсилатеральный рецидив, из них 5 случаев в группе ТЛТ, 3 - в ГФЛТ. Медианное наблюдение составляло 2,3 года и 2,4 года в группах ГФЛТ и ТЛТ соответственно ($p = 0,75$). Пять случаев рецидивов (62,5%) были

- инвазивным морфологическим типом, а 3 (37,5%) - внутрипротоковые карциномы. Различия показателей рецидивирования и их типов не имели статистической значимости (таблица 1).

Таблица 1.

Показатели рецидивирования по группам.

	ТЛТ (2.4 года)	ГФЛТ (2.3 года)	р
Ипсилатеральный рецидив	5 (6,25%)	3 (3,75%)	0.151
Локальный рецидив	8 (10%)	7 (8,75%)	0.102
Всего	13 (16,25%)	10 (12,5%)	0.134

С целью определения структуры клинической стадии, гистологического и рецидивирования процесса мы разделили молекулярного типов, перенесенного данную категорию пациентов с учетом оперативного вмешательства (таблица 2).

Таблица 2.

Распределение случаев – рецидивов с учетом основных клинических показателей (абсолютные цифры).

	ТЛТ	ГФЛТ
Ипсилатеральный рецидив		
<i>Гистологический тип</i>		
-Инвазивный протоковый	3	3
-Инвазивный дольковый	2	-
<i>Молекулярный тип</i>		
-Гиперэкспрессия Her2Neu	4	1
-Трижды негативный	3	2
-Люминальный Б	1	-
Клиническая стадия		
-IIb	1	-
-IIIb	7	3
Вид оперативного вмешательства		
-РМЭ	6	2
-ОСО	2	1
Локальный рецидив		
<i>Гистологический тип</i>		
-Инвазивный протоковый	5	3
-Инвазивный дольковый	3	4
<i>Молекулярный тип*</i>		
-Гиперэкспрессия Her2Neu	3	3
-Трижды негативный	3	2
-Люминальный Б	1	2
-Люминальный А	1	-
Клиническая стадия*		
-IIb	2	1
-IIIb	6	6
Вид оперативного вмешательства		
-РМЭ	5	4
-ОСО	3	3
*- р менее 0.5		

Как следует из таблицы 2, индикаторы рецидивирования были значительно выше при поздней III стадии – 22, чем при II (4 случая), установленная разница была статистически

значима. При анализе зависимости частоты рецидивирования от вида оперативного вмешательства, режима ЛТ, гистологической формы, наблюдаемая разница была

статистически не значима, что в свою очередь позволяют сделать вывод, что рецидивирование РМЖ не зависит от режима ЛТ.

Таким образом, что за 30-месячный период наблюдения показатели локальных и ипсилатеральных рецидивов РМЖ были одинаковые в обеих группах. Каких-либо характерных клинических особенностей роста рецидивных опухолей в зависимости от объема лучевого воздействия отмечено не было.

Применение новых методик современной ЛТ вместе с усовершенствованными вариантами хирургического лечения, современными возможностями химиотерапии позволяет рассчитывать на полное или длительное излечение больных РМЖ. Именно поэтому необходимо обращать внимание на риск возникновения поздних повреждений, особенно со стороны легочной и сердечной тканей, что может привести к значительному снижению качества жизни пациентки. Расширяя показания к ЛТ у больных РМЖ нельзя забывать и о развитии серьезных лучевых повреждений.

Определение наиболее подходящей тактики для предотвращения острой токсичности кожи остается проблемой для онкологов, ввиду ограниченного числа клинических исследований, которые помогли бы предсказать реакцию кожи на облучение, а также меры по предотвращению радиационно-индуцированных повреждений кожи [20].

В последнее время использование ЛТ с модуляцией интенсивности яМРТ и гипофракционирование доз облучения показали огромный потенциал для снижения токсичности кожи, появления сухого и влажного эпидермитов [11].

Анализ повреждения кожи и мягких тканей проведен, ориентируясь на данные личного осмотра, записи в лучевых и амбулаторных картах 160 больных, получивших комплексное лечение.

В большинстве случаев кожные реакции различной степени выраженности развивались у пациенток в последние 10-15 дней курса лечения.

Из общего числа пациенток, получавших ЛТ, среди 103 пациенток (64,4%) не

установлено клинических проявлений лучевых повреждений, в свою очередь, лучевые повреждения кожи I степени были установлены у 48 (30%) пациенток, лучевые повреждения II степени были зарегистрированы у 9 пациенток (5,6%)

При анализе данных степеней лучевых повреждений кожи в зависимости от метода фракционирования ЛТ, установлено, что при ГФЛТ было 2 случая (2,5%) проявлений лучевых повреждений кожи II степени, тогда как, при стандартном режиме фракционирования дозы лучевые повреждения кожи II степени отмечались у 32 (40%) из 80 пациенток, включенных в исследование. Осложнений III и IV степеней, а именно сливного влажного дерматита и некроза, ни в одной из наблюдаемых групп не отмечалось.

Таким образом, сравнительный анализ результатов лечения в обеих группах больных с разными схемами ЛТ показал, что метод ГФЛТ, вследствие меньших фракционных доз облучения на кожные покровы, дает хорошие результаты, тогда как при ТЛТ в 32 случаях (40%) наблюдались лучевые повреждения I степени, а II степень зафиксирована у 7 пациенток (8,8%) ($p < 0,005$).

Поздние лучевые повреждения кожи и мягких тканей – постлучевой фиброз различной степени выраженности, телеангиоэктазии на коже – были зарегистрированы по данным из лучевых и амбулаторных карт у 39 больных (24,4%). Из них 12 больных, получивших лечение по программе ГФЛТ, а 27 пациенток по ТЛТ.

Таким образом, применение метода ГФЛТ позволило снизить число ранних лучевых повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки с 40% (у 32 пациентки) до 20% (у 16 пациенток) и поздних лучевых повреждений кожи и мягких тканей с 21% до 14% больных РМЖ за счет меньших фракционных доз облучения на кожные покровы.

Частота лучевых повреждений при ГФЛТ ниже, чем при ТЛТ, этот факт подтверждается показателями качества жизни.

Анализ отдаленных результатов лечения больных в зависимости от адъювантных режимов лучевой терапии после оперативных вмешательств по поводу РМЖ.

Медианное наблюдение за всеми 160 пациентами составило 2,5 года (диапазон 2-30 месяцев). Два пациентки умерли от метастатического рака; одна из них без признаков локального рецидива, во втором случае развился контралатеральный РМЖ. У данной пациентки первичный РМЖ был стадии III В, молекулярный тип - трижды негативным, следовательно, стремительно развился системный метастаз. У пяти пациенток обнаружены вторичные злокачественные новообразования.

Среди 9 умерших пациентов 2 умерли от других причин, не связанных с РМЖ. Двух-

летняя наблюдаемая общая выживаемость составляет 79% (95% интервал достоверности 66-92%).

В процессе динамического наблюдения отдаленные метастазы опухоли выявлены у 3 (3,75%) из 80 больных, которым проводилась ГФЛТ и у 4 (5%) пациенток, получивших адъювантную лучевую терапию в традиционном режиме облучения. Различия между группами не имели статистически значимых различий ($p=0,76$) (табл. 3). На наш взгляд, одной из основных причин развития метастаза в основной группе пациенток был базальный тип РМЖ с высоким уровнем Ki67.

Таблица 3.

Частота и сроки метастазирования среди пациенток с РМЖ в зависимости от режима ЛТ (абс.цифры, % от общего числа).

Сроки наблюдения (мес., годы)	Количество метастазов опухоли (абс.число, %)		p
	I группа n =80 ГФЛТ	II группа n = 80 ЛТ	
2,5 года (30 мес)	3 (3,75%)	4 (5%)	0,76

В исследовании у больных обеих групп отмечалось метастатическое поражение костей, что было подтверждено результатами проведенных КТ. Ввиду очень малого срока наблюдения и малой выборки пациентов тяжело оценить и сравнить результаты различных режимов ЛТ. Именно поэтому показатели 30-месячной безметастатической выживаемости в изучаемых группах оказались практически одинаковыми и составили $98,4 \pm 2,4\%$ и $95,8 \pm 2,22\%$, соответственно, не имеющих статистических различий ($p=0,81$).

Таким образом, продолжительность жизни при пролонгации РМЖ зависит от наличия многих факторов. Она может быть связана и с индивидуальными особенностями здоровья пациентов, и с характером первичной опухоли [12, 25].

Был внедрен метод "Разработка и внедрение инновационного метода ГФЛТ в программе комплексного лечения РМЖ" в профильных лечебных учреждениях г. Семей; внедрен "Модуль-опросник EORTC BR23 на государственной языке при раке молочной железы"[17]. Результаты данного исследования были обсуждены на заседании членов ОЮЛ "Ассоциация онкологов РК" №17 от 27 ноября 2017года и на Радиологическом

совете Казахстанского Научно-Исследовательского Института Онкологии и Радиологии (КазНИИОиР) от 30 января 2017г. Рассмотрено предложение о внесении дополнения в клинический протокол диагностики и лечения РМЖ

В работе рассмотрена приближенная стоимость курса лечения РМЖ по методу ГФЛТ по отношению к стандартному режиму ЛТ.

При формировании планов лучевой терапии РМЖ, планы по ГФЛТ имеют привлекательность в повышении эффективности и снижении стоимости лечения, что становится актуальным в период внедрения страховой медицины в РК [13, 21].

Ускоренное фракционирование ЛТ при лечении пациентов с ЗНО позволяет побороть исходную радиорезистентность опухоли. Стоимость лучевой терапии зависит от числа сеансов и длительности курса ЛТ. Основной вклад в экономическую составляющую методов вносит количество сеансов ЛТ, так как это характеризует интенсивность эксплуатации дорогостоящего оборудования. При сравнении расходов на различные режимы ГФЛТ и ЛТ в условиях РОД г. Семей было установлено, что режим ГФЛТ позволит

сэкономить 36% средств в сравнении с традиционной ЛТ на каждый пролеченный случай. РМЖ в структуре онкологической патологии занимает лидирующую позицию, а лучевая терапия при этой локализации ЗНО составляет 40-45% лечения, то в масштабах государства можно говорить о внушительной экономии средств режимов ГФЛТ, при сохранении высокой эффективности, без значимых различий в частоте ранних и отдаленных осложнений, лучшем косметическом эффекте, хороших показателей «качества жизни», что является весьма актуальным особенно в условиях страховой медицины.

Обсуждение

Внедрённый метод ГФЛТ в программу комплексного лечения больных РМЖ снизил частоту возникновения лучевых повреждений нормальных тканей, не ухудшая косметические результаты лечения. Комплексная оценка внедряемого метода показала, что уровень качества жизни при применении ГФЛТ выше, в связи с сокращением лучевых реакций.

Ускоренные ГФ режимы ЛТ более удобны для пациенток, получающих курс лечения в амбулаторных условиях. Привлекательность ГФЛТ заключается в том, что сокращаются время и затраты на лечение больных, снижаются локорегиональные рецидивы, уменьшается нагрузка на аппаратуру.

Область применения: онкология, лучевая терапия, радиология.

Целевые потребители – Министерство здравоохранения РК, онкологические службы РК

Заключение

Лучевая терапия является неразрывной частью лечения рака молочной железы.

Основным посылом служило сокращение длительности курса лучевой терапии РМЖ за счет выбора режима фракционирования. Установлено, что РМЖ более чувствителен к величине фракции, чем рак других органов. В случае если аденокарцинома МЖ реагирует на величину фракции примерно так же, как и лимитирующие дозу окружающие нормальные ткани, то это может являться рациональной основой для поиска новых, коротких, наиболее эффективных режимов облучения.

Увеличение количества больных, выявленных на ранних стадиях поскрининговой программе, позволит проводить ОСО, влияющие на самочувствие пациента и снижающие количество ранних и отдаленных послеоперационных осложнений. Широкое внедрение ОСО потребует пересмотра к подходу ЛТ с целью увеличения безрецидивной выживаемости, снижения лучевых реакций и осложнений. В настоящее время дискутируется выбор режима ЛТ с увеличением РОД, который повлияет на снижение локорегиональных рецидивов и обеспечит, сократит сроки лечения и обеспечит КЖ пациента.

Анализ результатов исследования лечения показал, что за 30-месячный период наблюдения показатели локальных и ипсилатеральных рецидивов РМЖ были одинаковыми в обеих группах. Каких либо характерных клинических особенностей роста рецидивных опухолей в зависимости от объема лучевого воздействия отмечено не было.

Применение метода ГФЛТ позволило снизить число ранних лучевых повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки с 40% до 20% и количество отдаленных - с 21% до 14% соответственно.

Частота лучевых повреждений при ГФЛТ была ниже, чем при ТЛТ и этот факт оказал влияние на показатели качества жизни ($p=0,43$).

ГФЛТ в программе комплексного лечения РМЖ - это удачное сочетание параметров дозы за фракцию, СОД и продолжительности дней облучения. Важной особенностью представленного метода ЛТ является снижение числа лучевых повреждений нормальных тканей, сохранив косметические результаты лечения. ГФЛТ рекомендован для дальнейшего использования в онкологической практике. В данный момент идет процесс рассмотрения метода ГФЛТ с целью включения в комплексное лечение рака молочной железы согласно клиническому протоколу диагностики и лечения РМЖ №17 от 27 ноября 2017 г.

Источники финансирования.

Данное исследование проведено при грантовом финансировании Комитета науки Министерства

образования и науки Республики Казахстан №4886.

Конфликт интересов.

При проведении исследования и написании статьи со стороны авторов конфликт интересов отсутствует.

Вклад авторов

Адылханов Т.А. - научное руководство, написание статьи.

Байсалбаева А.С. – обработка данных оформление и написание статьи.

Косымбаева Е.О. – набор материала, обработка данных, переписка с редакцией.

Жабагина А.С. - набор данных, резюме.

Назарова А.Р. - резюме, написание статьи.

Литература:

1. Адылханов Т.А., Абильтеева А., Мысаев А.О. Молекулярный тип рака молочной железы, как прогностический фактор метастазирования (обзор литературы) // Наука и здравоохранение. 2016. №4. С. 119-128.

2. Байсалбаева А.С., Адылханов Т.А., Косымбаева Е.О. Сравнительная оценка качества жизни пациентов при традиционном и гипофракционированном режимах лучевой терапии рака молочной железы // Наука и здравоохранение. 2016. №4. С. 71-80.

3. Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С. Токсичность кожи при гипофракционированной лучевой терапии у пациенток с раком молочной железы // Сборник тезисов XIII международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье», им. академика Б. Атачбарова, 28-29 авг. 2017 г., С. 106.

4. Abbott A.M. et al. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer and age: Clinical characteristics and outcomes // Am. J. Surg. 2015. Vol. 210. № 4. p. 624–628.

5. Agarwal S. et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer // JAMA Surg. 2014. Vol. 149. № 3. p. 267–274.

6. Baissalbayeva A. et al. Local recurrences during hypofractionated and traditional radiotherapy of breast cancer // XII International scientific-practical conference “Ecology. Radiation. Health” named after Academician B. Atchabarov. 28-29 August. 2016. 25 P.

7. Baissalbayeva A., Abiltayeva A. Hypofractionated radiotherapy in post-operative irradiation for breast cancer patients // The X

International scientific - practical conference «Ecology. Radiation. Health» named after B. Atchabarov. 2014. 70 P.

8. Beysebayev E. et al. Spatial and Temporal Epidemiological Assessment of Breast Cancer Incidence and Mortality in Kazakhstan, 1999-2013 // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. V. 16. № 15. p. 6795.

9. Bleicher R.J. et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States // JAMA Oncol. 2015. Vol. 4. № 1. p. 1–10.

10. Chan E.K. et al. Adjuvant hypofractionated versus conventional whole breast radiation therapy for early-stage breast cancer: Long-term hospital-related morbidity from cardiac causes // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2014. Vol. 88. № 4. p. 786–792.

11. Ciammella P. et al. Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors. // Radiat. Oncol. 2014. Vol. 9. № 1. p. 97.

12. Corica T. et al. Cosmesis and Breast-Related Quality of Life Outcomes After Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer: A Substudy of the TARGIT-A Trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2016. Vol. 96. № 1. p. 55–64.

13. Curado M.P., Voti L., Sortino-Rachou A.M. Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: Their interpretation and potential use for the improvement of cancer care // Cancer Causes Control. 2009. Vol. 20. № 5. p. 751–756.

14. Deantonio L. et al. Hypofractionated radiation therapy for breast cancer: Long-term results in a series of 85 patients // Tumori. 2016. Vol. 102. № 4. p. 398–403.

15. Engels C.C. et al. The clinical prognostic value of molecular intrinsic tumor subtypes in older breast cancer patients: A FOCUS study analysis // Mol. Oncol. 2016. № 3. p. 38–43.

16. Gourgou-Bourgade S. et al. Guidelines for time-to-event endpoint definitions in randomized cancer trials for sarcomas and GIST: Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials) // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26. № 5. p. 873–9.

17. Groenvold M. et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative

assessment of patient-observer agreement // J. Clin. Epidemiol. 1997. Vol. 50. № 4. p. 441–450.

18. Hill M.J. Cancer Incidence in Five Continents. Volume IX // IARC Sci Publ. 2008. № 160. p. 1–837.

19. Huang C.J. et al. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements // Breast. 2015. № 5. p. 198–205.

20. Kossymbayeva Y.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S. Skin toxicity after hypofractionated radiotherapy in the complex treatment program of breast cancer // Science & Healthcare. 2017. № 4. p. 63–70.

21. Lamprecht J., Thyrolf A., Mau W. Health-related quality of life in rehabilitants with different cancer entities // Eur. J. Cancer Care (Engl). 2016. № 10. p. 1111–5448.

22. Lanza M. et al. Quality of life and volume reduction in women with secondary lymphoedema related to breast cancer // Int. J. Breast Cancer. 2015. Vol. 2015. p. 1–6.

23. Liedtke C., Gluz O. Are Three Weeks of Whole-Breast Radiotherapy as Good as Five Weeks in Early Breast Cancer? - 10 Year Follow-Up in the Canadian Trial of Hypofractionated Radiation Therapy // Breast Care. 2010. Vol. 5. № 4. p. 272–274.

24. McDonald E.S. et al. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer // J. Nucl. Med. 2016. Vol. 57. № Supplement_1. p. 9–16.

25. McDonald M.W. et al. Long-Term Outcomes of IMRT for Breast Cancer: A Single-Institution Cohort Analysis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2008. Vol. 72. № 4. p. 1031–1040.

26. Pak L. et al. Disorder of Endothelia Vessels' Functional State with Malignant Tumors in Patients Exposed Anthropogenic Radiation // Asian Pac J Cancer Prev. 2016. Vol. 17. № 2. p. 575–579.

References:

1. Adylkhanov T.A., Abil'taeva A., Mysaev A.O. Molekulyarnyi tip raka molochnoi zhelezy, kak prognosticheskii faktor metastazirovaniya (obzor literatury) [Molecular type of breast cancer as prognostic factor for metastasis (Literature review)]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016. №4. p. 119-128.

2. Baisalbaeva A.S., Adylkhanov T.A., Kosymbaeva E.O. Sravnitel'naya otsenka

kachestva zhizni patsientov pri traditsionnom i gipofraktsionirovannom rezhimakh luchevoi terapii raka molochnoi zhelezy [Comparative assessment of quality of life of patients in traditional and hypofractionated regimens of radiotherapy of breast cancer]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017. № 4. p. 71–80.

3. Kosymbaeva E.O., Adylkhanov T.A., Baisalbaeva A.S. Toksichnost' kozhi pri gipofraktsionirovannoi luchevoi terapii u patsientok s rakom molochnoi zhelezy [Skin toxicity after hypofractionated radiotherapy of breast cancer]. *XIII International scientific-practical conference "Ecology. Radiation. Health" named after Academician B. Atchabarov.* 28-29 August, 2017. 106 P.

4. Abbott A.M. et al. Intraoperative radiotherapy for early breast cancer and age: Clinical characteristics and outcomes. *Am. J. Surg.* 2015. Vol. 210. № 4. p. 624–628.

5. Agarwal S. et al. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2014. Vol. 149. № 3. p. 267–274.

6. Baissalbayeva A. et al. Local recurrences during hypofractionated and traditional radiotherapy of breast cancer. *XII International scientific-practical conference "Ecology. Radiation. Health" named after Academician B. Atchabarov.* 28-29 August. 2016. 25 P.

7. Baissalbayeva A., Abiltayeva A. Hypofractionated radiotherapy in post-operative irradiation for breast cancer patients. *The X International scientific - practical conference «Ecology. Radiation. Health» named after B. Atchabarov.* 2014. 70 P.

8. Beysebayev E. et al.. Spatial and Temporal Epidemiological Assessment of Breast Cancer Incidence and Mortality in Kazakhstan, 1999-2013. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. V. 16. № 15. p. 6795.

9. Bleicher R.J. et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. *JAMA Oncol.* 2015. Vol. 4. № 1. p. 1–10.

10. Chan E.K. et al. Adjuvant hypofractionated versus conventional whole breast radiation therapy for early-stage breast cancer: Long-term hospital-related morbidity from cardiac causes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. Vol. 88. № 4. p. 786–792.

11. Ciammella P. et al. Toxicity and cosmetic outcome of hypofractionated whole-breast radiotherapy: predictive clinical and dosimetric factors. *Radiat. Oncol.* 2014. Vol. 9. № 1. p. 97.
12. Corica T. et al. Cosmesis and Breast-Related Quality of Life Outcomes After Intraoperative Radiation Therapy for Early Breast Cancer: A Substudy of the TARGIT-A Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2016. Vol. 96. № 1. p. 55–64.
13. Curado M.P., Voti L., Sortino-Rachou A.M. Cancer registration data and quality indicators in low and middle income countries: Their interpretation and potential use for the improvement of cancer care. *Cancer Causes Control.* 2009. Vol. 20. № 5. p. 751–756.
14. Deantonio L. et al. Hypofractionated radiation therapy for breast cancer: Long-term results in a series of 85 patients. *Tumori.* 2016. Vol. 102. № 4. p. 398–403.
15. Engels C.C. et al. The clinical prognostic value of molecular intrinsic tumor subtypes in older breast cancer patients: A FOCUS study analysis. *Mol. Oncol.* 2016. № 3. p. 38–43.
16. Gourgou-Bourgade S. et al. Guidelines for time-to-event endpoint definitions in randomized cancer trials for sarcomas and GIST: Results of the DATECAN initiative (Definition for the Assessment of Time-to-event Endpoints in CANcer trials). *Ann. Oncol.* 2015. Vol. 26. № 5. p. 873–9.
17. Groenvold M. et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J. Clin. Epidemiol.* 1997. Vol. 50. № 4. p. 441–450.
18. Hill M.J. Cancer Incidence in Five Continents. Volume IX. *IARC Sci Publ.* 2008. № 160. p. 1–837.
19. Huang C.J. et al. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *Breast.* 2015. № 5. p. 198–205.
20. Kossymbayeva Y.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S. Skin toxicity after hypofractionated radiotherapy in the complex treatment program of breast cancer. *Science & Healthcare.* 2017. № 4. p. 63–70.
21. Lamprecht J., Thyrolf A., Mau W. Health-related quality of life in rehabilitants with different cancer entities. *Eur. J. Cancer Care (Engl).* 2016. № 10. p. 1111–5448.
22. Lanza M. et al. Quality of life and volume reduction in women with secondary lymphoedema related to breast cancer. *Int. J. Breast Cancer.* 2015. Vol. 2015. p. 1–6.
23. Liedtke C., Gluz O. Are Three Weeks of Whole-Breast Radiotherapy as Good as Five Weeks in Early Breast Cancer? - 10 Year Follow-Up in the Canadian Trial of Hypofractionated Radiation Therapy. *Breast Care.* 2010. Vol. 5. № 4. p. 272–274.
24. McDonald E.S. et al. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57. № Supplement_1. p. 9–16.
25. McDonald M.W. et al. Long-Term Outcomes of IMRT for Breast Cancer: A Single-Institution Cohort Analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 72. № 4. p. 1031–1040.
26. Pak L. et al. Disorder of Endothelial Vessels' Functional State with Malignant Tumors in Patients Exposed Anthropogenic Radiation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016. Vol. 17. № 2. p. 575–579.

Контактная информация:

Адълханов Тасболат Алпысбесович – д.м.н., профессор, магистр MBA, заведующий кафедрой онкологии и визуальной диагностики Государственного медицинского университета города Семей.

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

E-mail: adylkhanov.kz@mail.ru

Телефон: 8701 503 44 07

Получена: 1 сентября 2017 / Принята: 29 ноября 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК: 618.19:616-006.03-614

АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АДЪЮВАНТНЫХ РЕЖИМОВ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Евгения О. Косымбаева, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Тасболат А. Адылханов, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Айнур С. Байсалбаева, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Алмагуль С. Жабагина, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Данияр Т. Раисов, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Кафедра онкологии и визуальной диагностики,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан

Актуальность: Лучевая терапия является важной частью комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). В настоящее время, в связи с широким распространением органосохраняющих операций, при I - II стадиях рака РМЖ, отмечается тенденция к возрастанию значения ионизирующего излучения.

Одним из важных показателей успешного лечения РМЖ является улучшение показателей отдаленных результатов лечения.

Стандартной схемой проведения лучевой терапии (ЛТ) является применение разовой очаговой дозы 2 Грей до суммарной очаговой дозы 50 Гр на область молочной железы. Но следует помнить, что ЛТ может давать разные побочные эффекты.

Таким образом, для повышения эффективности комплексного лечения необходимо разработать приемлемые схемы лечения для достижения лучшего локального контроля с минимальным риском возникновения токсичных эффектов у нормальных тканей.

Целью настоящего исследования является сравнение отдаленных результатов лечения у пациенток с РМЖ после хирургического лечения, получивших гипофракционированную лучевую терапию (ГФЛТ) с использованием режима 2,7 Гр на фракцию до общей дозы 43,2 Гр с общей группой пациенток, получавших традиционный режим фракционирования ЛТ.

Методы: Дизайн исследования – нерандомизированное клиническое исследование. За период с 2014 по 2017 гг. нами были проанализированы результаты лечения 160 пациенток с раком молочной железы, получившие адъювантную ГФЛТ. Оценивались показатели частоты локальных/локорегональных рецидивов от начала лечения рака молочной железы до прогрессирования процесса, а также наличие отдаленных метастазов. Сроки определения отдалённых метастазов из нашего исследования колебались от 2 до 30 месяцев от начала лечения. Для сравнения отдаленных результатов был использован U-критерий Манна-Уитни между группами, получавшими лечение по гипофракционированной и стандартной схеме. При значении p менее 0,05 разница считается статистически значимой. Весь анализ был проведен с помощью программного обеспечения SPSS ver.20.

Результаты: При оценке частоты рецидивирования установлено, что за 30-месячный период наблюдения показатели локальных и ипсилатеральных рецидивов РМЖ были одинаковыми в обеих группах. А показатели 30-месячной безметастатической выживаемости в изучаемых группах оказались практически одинаковыми и составили $98,4 \pm 2,4\%$ и $95,8 \pm 2,22\%$, соответственно, не имеющих статистических различий ($p=0,81$).

Вывод: Оценка отдаленных результатов позволила сделать вывод, что продолжительность

жизни при пролонгации РМЖ зависит от наличия многих факторов. Именно поэтому на сегодняшний день появляются все новые способы диагностики и лечения РМЖ. Одним из таких способов является усовершенствование схем ЛТ путем гипофракционирования общей суммарной дозы.

Ключевые слова: лучевая терапия, рак молочной железы, гипофракционирование, отдаленные результаты, рецидив.

Summary

LONG-TERM TREATMENT RESULTS FOR BREAST CANCER PATIENTS DEPENDING ON ADJUVANT REGIMES OF RADIATION THERAPY

Yevgeniya O. Kossymbayeva, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Tasbolat A. Adylkhanov, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Ainur S. Baissalbayeva, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Almagul S. Zhabagina, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Daniyar T. Raissov, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Oncology and radiology department,
Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan.

Background: Radiation therapy is an important part of the complex treatment of breast cancer (BC). At present, due to the wide spread of organ-conserving operations, at I-II stages of breast cancer, there is a tendency to an increase in the value of ionizing radiation.

One of the important indicators of the successful breast cancer treatment is the improvement of the long-term treatment results.

The standard scheme of radiation therapy (RT) is the use of a single dose by 2 Gy to a total dose by 50 Gy to the breast region. But it should be remembered that RT can give different side effects.

It is necessary to develop acceptable treatment regimens to achieve better local control with a minimal risk of toxic effects in normal tissues to improve the effectiveness of complex treatment

The aim of our study is comparison of the long-term treatment results at patients with breast cancer after surgical treatment who received the hypofractionated radiotherapy (HFRT) using the 2.7 Gy regimen per fraction up to a total dose of 43.2 Gy with the total group of patients receiving the traditional regimen of RT.

Methods: Study design is non-randomized clinical trial. From 2014 to 2017 years, 160 women with breast cancers were treated by the hypofractionated radiation therapy after surgical operations. The rates of local / locoregional recurrence from the start of breast cancer treatment to the progression of the process, as well as the presence of distant metastases were evaluated. The timing of the distant metastases development ranged from 2 to 30 months from the start of treatment. Mann-Whitney U test was used for comparing long-term treatment results between patients treated with hypofractionation and traditional radiotherapy. A p value of <0.05 was taken as significant. The whole analysis was performed with SPSS ver.20 software.

Results: It was designated that for a 30-month follow-up period, the indices of local and ipsilateral recurrences of BC were the same in both groups at the recurrence frequency assessment. And the parameters of the 30-month non-metastatic survival in the study groups were almost identical and amounted to $98.4 \pm 2.4\%$ and $95.8 \pm 2.22\%$, respectively, without statistical differences ($p = 0.81$).

Conclusions: Assessment of long-term results made it possible to conclude that life expectancy at prolongation of breast cancer depends on the presence of many factors. Because of that there are all new methods to diagnose and treat breast cancer. One of these method is the improvement of RT regimens by hypofractionation of the total dose.

Key words: radiation therapy, breast cancer, hypofractionation, long-term results, recurrence.

Түйіндеме

СҮТ БЕЗІ ОБЫРЫНЫҢ АДЪЮВАНТТЫҚ СӘУЛЕЛІК ТЕРАПИЯСЫНЫҢ РЕЖИМДЕРІНЕ БАЙЛАНЫСТЫ ҰЗАҚ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛДАУ

Евгения О. Косымбаева, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Тасболат А. Адылханов, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Айнур С. Байсалбаева, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Алмагуль С. Жабагина, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Данияр Т. Раисов, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Онкология және визуальді диагностика кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілік: Сәулелік терапия - сүт безі обырын кешенді емдеудің маңызды бөлігі. Қазіргі уақытта мүше сақтау операциялары кеңінен таралғандықтан, сүт безі қатерлі ісігінің I-II сатыларында иондаушы сәулелену құнының өсу үрдісі байқалады.

Сүт безінің обырын сәтті емдеудің маңызды көрсеткіштерінің бірі емдеудің ұзақ мерзімді нәтижелерін жақсарту болып табылады.

Сәулелік терапияның стандартты схемасы - бұл 2 Гр-ден бір фокальды дозаны қолдану. Бірақ, сәулелік терапия әртүрлі жанама әсерлерін бере алады.

Осылайша, кешенді емдеудің тиімділігін арттыру үшін қалыпты тіндерде токсикалық әсер етудің минималды тәуекелімен жақсы локальды бақылауға қол жеткізу үшін қолайлы емдеу режимдерін қолдану керек.

Осы зерттеудің **мақсаты** сүт безі обырын хирургиялық емдеуден кейін сәулелі терапияның ұзақ мерзімді емдеу нәтижелерін салыстыру болып табылады, сәулелі терапия дәстүрлі фракциялау режимін және 43,2 Гр дозасын фракциясы 2,7 Гр пайдаланып алған науқастар гипофракцияланған режимін (ГФСТ) алды.

Әдістері: Зерттеудің дизайны - бұл кездейсоқ емес клиникалық зерттеу. 2014 жылдан 2017 жылға дейін жүргізілді. Біз сүт безі қатерлі ісігімен ауыратын 160 науқасты емдеу нәтижелерін талдадық, олар адьювантты ГФСТ алды. Сүт безі қатерлі ісігінің даму процесінің емдеу және шалғай метастазов қатысуымен басынан бастап жергілікті рецидивтері болжамды жиілігі көрсеткіштері. Біздің зерттеуімізден алшақ метастаздарды анықтау мерзімдері емдеу басталғаннан бастап 2 айдан 30 айға дейін созылды. Ұзақ мерзімді нәтижелерді салыстыру үшін Mann-Whitney U тесті гипофракцияланған және стандартты режиммен өңдеу топтар арасында қолданылды. P мәні 0,05-ден кем болса, айырмашылық статистикалық маңызды болып саналады. Бүкіл талдау SPSS 20 бағдарламасы көмегімен жүзеге асырылды.

Нәтижелері: Рецидив жиілігін бағалау кезінде 30 айлық кезеңде БК-ның жергілікті және екі жақты қайталану көрсеткіштері екі топта да бірдей болды. 30 айлық метастазсыз өмір сүрудің көрсеткіштері бірдей болды және статистикалық айырмашылықтарсыз (тиісінше $98,4 \pm 2,4\%$ және $95,8 \pm 2,22\%$) құрады ($p = 0,81$).

Қорытынды: Ұзақ мерзімді нәтижелерді бағалау сүт безі қатерлі ісігінің ұзақтығына өмір сүру ұзақтығының көптеген факторлардың болуына байланысты деп қорытынды жасауға мүмкіндік берді. Сондықтан бүгінгі таңда сүт безі қатерлі ісігінің диагностикасы мен емдеудің барлық жаңа жолдары бар. Осы әдістердің бірі гипофракцияланған СТ режимдерін жақсарту болып табылады.

Түйінді сөздер: сәуле терапия, сүт безі қатерлі ісігі, гипофракцияландыру, ұзақ мерзімді нәтижелер, рецидив.

Библиографическая ссылка:

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Жабагина А.С., Раисов Д.Т. Анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы в зависимости от адъювантных режимов лучевой терапии // Наука и Здравоохранение. 2017. №6. С. 67-77.

Kossymbayeva Ye.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S., Zhabagina A.S., Raissov D.T. Long-term treatment results for breast cancer patients depending on adjuvant regimes of radiation therapy. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 67-77.

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Жабагина А.С., Раисов Д.Т. Сүт безі обырының адъюванттық сәулелік терапиясының режимдеріне байланысты ұзақ нәтижелерін талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 67-77.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в экономически развитых странах на протяжении последних десятилетий. Число вновь выявленных случаев заболевания РМЖ в мире превышает 1,4 миллиона в год [17, 20].

В структуре онкологической заболеваемости женщин в Республике Казахстан доля этой формы рака в 2016 году составила 11.2% [4].

С ростом заболеваемости растет и общее количество операций на молочной железе (МЖ). В последние десятилетия существенно изменились подходы к лечению РМЖ при разных клинических стадиях, что связано с выявлением многих биологических свойств опухоли, установление их морфологической и генетической гетерогенности. [1, 10, 14, 24] Наряду со стандартными радикальными мастэктомиями (РМЭ) все чаще выполняются органосохраняющие операции (ОСО). В связи с этим все острее встает вопрос о выборе наиболее оптимального режима фракционирования лучевой терапии.

Лучевая терапия на оставшуюся часть молочной железы является стандартным и обязательным компонентом комплексного лечения, снижает частоту локальных рецидивов и увеличивает продолжительность жизни больных [8, 16, 18, 21].

Лучевая терапия в режиме фракционирования РОД 1.8-2Гр ежедневными фракциями до СОД 45 – 50Гр за 5 и более недель была принята стандартом в начале 1980-ых годов на основании публикаций в 1985г. большого (NSABP В-06) рандомизированного исследования [15, 22].

В прошлом десятилетии был возобновлен интерес к ускоренной гипофракционированной

лучевой терапии (ГФЛТ) с лучшим пониманием радиобиологических понятий гипофракционирования при раке молочной железы после органосохраняющих операций. Понятие концепции ускоренного гипофракционирования включает в себя облучение в больших суточных дозах (выше 2Гр) за более короткий общий период времени [5].

Методы гипофракционированной лучевой терапии поддержаны радиобиологическими концепциями о том, что рак молочной железы более чувствителен к большим дозам за фракцию, так как данный тип опухоли имеет низкое α / β отношение ($\alpha / \beta = 4$) [10]. Биологическая эффективная доза (BED) получена из линейного квадратичного уравнения и может использоваться, чтобы предсказать биологический эффект данного вида фракционирования для определенной ткани или опухоли в зависимости от ее α / β отношения [19].

За прошедшее десятилетие было проведено множество рандомизированных исследований, в которых изучались данные 10-летнего мониторинга пациенток, получивших курсы ГФЛТ в сравнении со стандартным режимом фракционирования СОД [12, 13, 23]. Метаанализ этих исследований показал, что ускоренные гипофракционированные режимы лучевой терапии снижают частоту рецидивов по сравнению со стандартной лучевой терапией. В исследовании OSOG локальные рецидивы за 10 лет составили 6.7 % у больных после стандартной лучевой терапии, а после ускоренного гипофракционированного режима лечения 6,2 %. В исследовании START В также отмечена меньшая частота рецидивов после применения ускоренного режима радиотерапии РОД 2,67Гр: 2% против 3,3% после стандартной радиотерапии. Были

отмечены более высокие показатели 5-летней общей выживаемости у больных, получивших ускоренные режимы лучевой терапии в исследованиях START В и OCOG по сравнению со стандартной радиотерапией (90,4% против 87,5% и 92,3% и 91,7%, соответственно). Несмотря на увеличение РОД при ускоренных и гипофракционированных режимах лучевой терапии, частота постлучевых повреждений кожи, подкожной клетчатки, легких и сердца была эквивалентна или ниже, чем при стандартной лучевой терапии. Частота поздних лучевых повреждений кожи после гипофракционированных режимов лучевой терапии встречалась на 3,8%-9,3% реже, чем после стандартной лучевой терапии. Достоверно доказано, что гипофракционированная ЛТ, ввиду меньшего количества фракций, обеспечивает снижение количества лучевых реакций кожи, по сравнению с традиционным режимом подведения дозы облучения [2].

Таким образом, рандомизированные исследования показали лучшие результаты локального контроля опухоли, общей выживаемости у больных после ускоренных гипофракционированных режимов лучевой терапии, без увеличения частоты лучевых повреждений кожи и подкожно-жировой клетчатки, удовлетворительных и плохих косметических эффектов по сравнению со стандартным фракционированием [9].

Согласно данным проведенных клинических испытаний все больше увеличивается интерес исследователей к вопросу о применении гипофракционированных режимов ЛТ при лечении РМЖ I-II стадий. До сих пор исследований использования данных режимов лечения в Республике Казахстан в настоящее время нет, что делает данную проблему актуальной. Поэтому в нашей работе изучена возможность улучшения отдаленных результатов лечения путем внедрения метода гипофракционированной лучевой терапии в программу комплексного лечения для сохранения высокого уровня качества жизни, достижения хороших косметических результатов у больных ранним РМЖ после комплексного лечения.

Ожидается, что наше исследование получит результаты, которые характеризуют экономическую приемлемость и клиническую безопасность метода в Республике Казахстан.

Целью настоящего исследования является сравнение отдаленных результатов лечения у пациенток с раком молочной железы после хирургического лечения, получивших ГФЛТ с использованием режима 2,7 Гр на фракцию до общей дозы 43,2 Гр с общей группой пациенток, получавших традиционный режим фракционирования ЛТ.

Методы

С января 2014 года по июль 2017 года было обследовано 160 пациенток, которым было проведено хирургическое лечение в Региональном онкологическом центре города Семей. Все пациентки, были разделены на две группы: 80 больных, получивших ГФЛТ, остальные 80 пациенток получали ЛТ в стандартном режиме. К критериям включения относились пациентки с гистологически подтвержденным раком молочной железы, подвергшиеся хирургическому вмешательству, $T \leq 2$ см, с отрицательными хирургическими полями. Пациентки, получающие конкурентную химиолучевую терапию, пациентки с раком иной локализации или с отдаленными метастазами, а также с серьезными сопутствующими заболеваниями (например, сердечно-сосудистыми или легочными) были исключены из исследования.

Все пациентки подписали письменное информированное согласие до начала лечения по правилам нашего университета. Имеется выписка ЛЭК №5 от 12 марта 2014 года.

Всем пациенткам, включенным в исследование топометрическая подготовка выполнялась на КТ-симуляторе GE OPTIMA CT580 (КТ симулятор представляет собой компьютерный рентгеновский имитатор томографии для виртуального моделирования зоны облучения. Он состоит из спиральной компьютерного томографа с плоской столовой декой, а также системы движущихся лазерных указателей). Три рентгеноконтрастных точки наносятся на кожу пациента (в центре тела, а также на пересечении лазерных лучей на боковых поверхностях). Моделирование КТ выполняется на компьютерной томографии с

шагом 2,5-5 мм. Полученные изображения передаются на рабочую станцию планирования лечения Eclipse, где лучевой терапевт постепенно очерчивает критические органы (спинной мозг, сердце и легкие, печень). Количество полей облучения, размеры и их взаимное расположение были выбраны индивидуально для каждого пациента с учетом анатомической структуры.

Лучевое лечение доставлено дистанционным методом на гамма-терапевтических аппаратах Terabalt (GK60T03, Чехия, 2008 г.в.), Teragam (G1K-9-4, Чехия, 2006 г.в.), а также линейном ускорителе Truebeam (Varian medical systems, США 2013 г.в.).

Планирование ЛТ производилось по анатомическим точкам: верхняя граница – уровень грудинно-ключичного сочленения; медиальная граница - вдоль середины грудины; нижняя - на 2 см ниже субмаммарной (переходной) складки; латеральная - на 2 см латеральнее пальпируемой ткани молочной железы, обычно вдоль среднеподмышечной линии.

Границы над-подключичной зоны – *верхняя* - на уровне верхнего края перстнещитовидного углубления, *нижняя* - соприкасается с верхней границей тангенциального поля на уровне второго межреберья, *медиальная* - середина грудины, *латеральная* – медиальный край головки плеча.

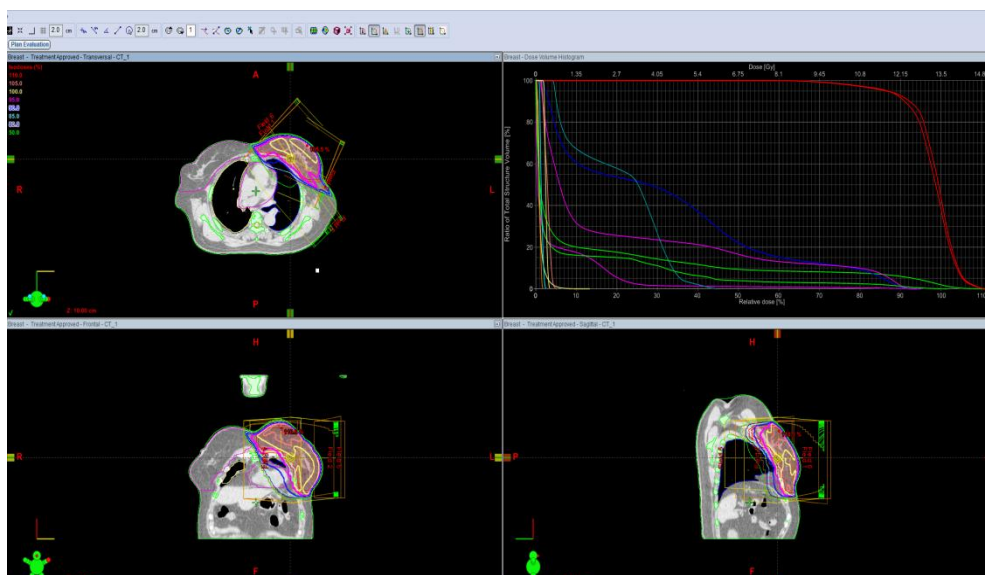


Рисунок 1. Пример дозового распределения при 3D конформной ЛТ молочной железы.

Во множественных исследованиях изучались сроки возникновения локальных рецидивов в зависимости от объема проведенного оперативного лечения, разных схем комплексного лечения, молекулярно-генетических подтипов РМЖ [11]. По результатам данных исследований были разработаны практические рекомендации Американского Общества Онкологов (NCCN), Европейского общества онкологов (EORTC) [7]. Благодаря внедрению разработанных стандартов лечения РМЖ удалось значительно снизить показатели смертности и увеличить показатели выживаемости пациенток [6]. Однако, несмотря на успехи комплексного лечения РМЖ, частота местных рецидивов остается достаточно высокой [3].

Медианное наблюдение 160 пациенток составило 2,5 года (диапазон 2-30 месяцев). Для сравнения отдаленных результатов лечения между пациентами, получавшими ГФЛТ и традиционную ЛТ использовался U-тест Mann-Whitney. Во всех случаях применяли 95% ДИ и двусторонний р. Значимыми считали различия с вероятностью не менее 95% ($p \leq 0,05$). Весь анализ был выполнен с помощью программного обеспечения SPSS ver.20.

Результаты

Характеристика пациентов и заболевания показаны в таблице 1. Средний возраст составил $56,5 \pm 10,9$ (диапазон 35,6-81,2). Наиболее частый гистологический тип опухолей составлял инвазивный протоковый

(45,5%); размер первичной опухоли соответствовал T2, а стадия IIА по классификации TNM была у 39,6% пациенток.

Все пациентки были разделены по типу хирургического лечения: органосохраняющие операции - 9,7%, мастэктомии - 90,3%.

Таблица 1.

Характеристика пациентов, абс.число (%).

Характеристика пациентов		ТЛТ	ГФЛТ
Сторона поражения	Левая МЖ	46 (57.4%)	42 (52.5%)
	Правая МЖ	35 (43.7%)	38 (47.5%)
Стадия	I	5 (6.4%)	13 (16.3%)
	IIa	31 (39.6.%)	28 (35.0%)
	IIb	30 (37.7%)	26 (32.5%)
	IIIa	5 (4.7%)	4 (5.0%)
	IIIb	9 (11.6%)	9 (11.2%)
	T	T1	5 (6.3%)
	T2	48 (60.0%)	52 (65.0%)
	T3	15 (18.8%)	10 (12.5%)
	T4	12 (14.9%)	7 (8.7%)

Локальные и/или локорегионарные рецидивы.

В общей сложности у 8 (5,0%) пациентов наблюдался ипсилатеральный рецидив, из них 5 случаев в группе ТЛТ, 3 - в ГФЛТ. Медианное наблюдение составляло 2,3 года и 2,4 года в группах ГФЛТ и ТЛТ соответственно (p = 0,75).

Пять случаев рецидивов (62,5%) были - инвазивным морфологическим типом, а 3 (37,5%) - внутрипротоковые карциномы. Различия показателей рецидивирования и их типов не имели статистической значимости (таблица 2).

Таблица 2.

Показатели рецидивирования по группам.

	ТЛТ (2.4 года)	ГФЛТ (2.3 года)	p
Ипсилатеральный рецидив	5 (6,25%)	3 (3,75%)	0.151
Локальный рецидив	8 (10%)	7 (8,75%)	0.102
Всего	13 (16,25%)	10 (12,5%)	0.134

С целью определения структуры рецидивирования процесса мы разделили данную категорию пациентов с учетом клинической стадии, гистологического и молекулярного типов, перенесенного оперативного вмешательства (таблица 3).

Как следует из таблицы 3, индикаторы рецидивирования были значительно выше при поздней III стадии – 22, чем при II (4 случая), установленная разница была статистически значима. При анализе зависимости частоты рецидивирования от вида оперативного вмешательства, режима ЛТ, гистологической формы, наблюдаемая разница была статистически не значима, что в свою очередь позволяют сделать вывод, что рецидивирование РМЖ не зависит от режима ЛТ.

Таким образом, установлено, что за 30-месячный период наблюдения показатели локальных и ипсилатеральных рецидивов РМЖ были одинаковые в обеих группах. Каких либо характерных клинических особенностей роста рецидивных опухолей в зависимости от объема лучевого воздействия отмечено не было.

Отдалённые метастазы.

Медианное наблюдение за всеми 160 пациентами так же составило 2,5 года (диапазон 2-30 месяцев). Две пациентки умерли от метастатического рака; одна из них без признаков локального рецидива, во втором случае развился контралатеральный РМЖ. У данной пациентки первичный РМЖ был стадии IIIb, молекулярный тип - трижды

негативным, следовательно, стремительно развился системный метастаз.

У пяти пациенток обнаружены вторичные злокачественные новообразования.

Среди 9 умерших пациентов 2 умерли от других причин, не связанных с РМЖ. Двухлетняя наблюдаемая общая выживаемость составляет 79% (95% - ный интервал достоверности 66-92%).

Таблица 3.

Распределение случаев – рецидивов с учетом основных клинических показателей (абсолютные цифры).

	ТЛТ	ГФЛТ
Ипсилатеральный рецидив		
Гистологический тип		
-Инвазивный протоковый	3	3
-Инвазивный дольковый	2	-
Молекулярный тип		
-Гиперэкспрессия Her2Neu	4	1
-Трижды негативный	3	2
-Люминальный Б	1	-
Клиническая стадия		
-IIb	1	-
-IIIb	7	3
Вид оперативного вмешательства		
-РМЭ	6	2
-ОСО	2	1
Локальный рецидив		
Гистологический тип		
-Инвазивный протоковый	5	3
-Инвазивный дольковый	3	4
Молекулярный тип*		
-Гиперэкспрессия Her2Neu	3	3
-Трижды негативный	3	2
-Люминальный Б	1	2
-Люминальный А	1	-
Клиническая стадия*		
-IIb	2	1
-IIIb	6	6
Вид оперативного вмешательства		
-РМЭ	5	4
-ОСО	3	3
*- p менее 0.5		

В процессе динамического наблюдения отдаленные метастазы опухоли выявлены у 3 (3,75%) из 80 больных, которым проводилась ГФЛТ и у 4 (5%) пациенток, получивших адьювантную ЛТ в традиционном режиме облучения. Различия

между группами не имели статистически значимых различий ($p=0,76$) (табл. 4). На наш взгляд, одной из основных причин развития метастаза в основной группе пациенток был базальный тип РМЖ с высоким уровнем Ki67.

Таблица 4.

Частота и сроки метастазирования среди пациенток с РМЖ в зависимости от режима ЛТ (абс.цифры, % от общего числа).

Сроки наблюдения (мес., годы)	Количество метастазов опухоли (абс.число, %)		p
	I группа (n =80) ГФЛТ	II группа (n = 80) ТЛТ	
2,5 года (30 мес)	3 (3,75%)	4 (5%)	0,76

В нашем исследовании у больных обеих групп отмечалось метастатическое поражение костей, что было подтверждено результатами проведенных КТ. Ввиду очень малого срока наблюдения и малой выборки пациентов тяжело оценить и сравнить результаты различных режимов ЛТ. Именно поэтому показатели 30-месячной безметастатической выживаемости в изучаемых группах оказались практически одинаковыми и составили $98,4 \pm 2,4\%$ и $95,8 \pm 2,22\%$, соответственно, не имеющих статистических различий ($p=0,81$).

Таким образом, продолжительность жизни при пролонгации РМЖ зависит от наличия многих факторов. Она может быть связана и с индивидуальными особенностями здоровья пациентов, и с характером первичной опухоли.

Обсуждение

Лучевая терапия является важной частью лечения рака молочной железы. В настоящее время, в связи с широким распространением ОСО, при I - II стадиях рака молочной железы, отмечается тенденция к возрастанию значения ионизирующих излучений.

Основным направлением нашего исследования является оценка выбора оптимального режима облучения у больных РМЖ с учетом значимых факторов риска. Основным посылом служило сокращение длительности курса лучевой терапии РМЖ за счет выбора режима фракционирования. Так как установлено, что опухоль этой локализации может быть гораздо более чувствительна к величине фракции, чем раки других органов. В случае если аденокарцинома МЖ реагирует на величину фракции примерно так же, как и лимитирующие дозу окружающие нормальные ткани (кожа, жировая клетчатка, железистая ткань, мышцы, кость), то это может являться рациональной основой для поиска новых, более коротких, удобных для пациента и, главное, наиболее эффективных режимов облучения.

Переходя к обсуждению проведенного нами исследования, следует сообщить, что нами проведен анализ комплексного лечения 160 пациенток с РМЖ, получивших адъювантную лучевую терапию в условиях Регионального онкологического диспансера г.Семей.

Согласно данным составленного нами регистра, а также записей в амбулаторных картах пациенток, мы получили сведения о частоте локальных / локорегионарных рецидивов РМЖ. Резюмируя полученные данные, нами было установлено, что Индикаторы рецидивирования были значительно выше при поздней III стадии – 22, чем при II (4 случая), установленная разница была статистически значима. При анализе зависимости частоты рецидивирования от вида оперативного вмешательства, режима ЛТ, гистологической формы, наблюдаемая разница была статистически не значима, что в свою очередь позволяют сделать вывод, что рецидивирование РМЖ не зависит от перечисленных клинических характеристик.

Нами также проведен сравнительный анализ отдаленных результатов лечения в обеих группах пациенток. Данный анализ позволил сделать вывод, что продолжительность жизни при пролонгации РМЖ зависит от наличия многих факторов. Она может быть связана и с индивидуальными особенностями здоровья пациентов, и с характером первичной опухоли.

Именно поэтому на сегодняшний день появляются все новые способы диагностики и лечения РМЖ. Одним из таких способов является усовершенствование схем ЛТ путем гипофракционирования общей суммарной дозы. Не было выявлено статистически значимой разницы возникновения отдаленных метастазов в обеих сравниваемых группах.

Заключение

Результаты нашего исследования показывают, что за 30-месячный период

наблюдения показатели локальных и ипсилатеральных рецидивов РМЖ были одинаковые в обеих группах. Каких либо характерных клинических особенностей роста рецидивных опухолей в зависимости от объема лучевого воздействия отмечено не было.

Оценка отдаленных результатов позволила сделать вывод, что продолжительность жизни при пролонгации РМЖ зависит от наличия многих факторов. Она может быть связана и с индивидуальными особенностями здоровья пациентов, и с характером первичной опухоли. Именно поэтому на сегодняшний день появляются все новые способы диагностики и лечения РМЖ. Одним из таких способов является усовершенствование схем ЛТ путем гипофракционирования общей суммарной дозы.

Полученные в нашем исследовании данные позволили нам достоверно доказать, что применение метода ГФЛТ в суммарной очаговой дозе 43,2 Гр за 16 фракций, вводимых в течение 3,5 недель, является эффективным и безопасным методом при комплексном лечении рака молочной железы.

Исследование продолжает оценивать долгосрочные результаты.

Источники финансирования.

Данное исследование проведено при грантовом финансировании Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан №4886.

Конфликт интересов.

При проведении исследования и написании статьи со стороны авторов конфликт интересов отсутствует.

Вклад авторов

Косымбаева Е.О. – набор материала, обработка данных, написание статьи.

Адылханов Т.А. - научное руководство.

Байсалбаева А.С. – оформление статьи, переписка с редакцией

Жабагина А.С.- резюме

Раисов Д.Т.-резюме, написание статьи

Литература:

1. *Abiltayeva A. et al.* Clinical, Histopathological and Molecular Characteristics of Metastatic Breast Cancer in North-Eastern Kazakhstan: a 10 Year Retrospective Study // *Asian Pacific J. Cancer Prev. J Cancer Prev.* 2016. Vol. 17. № 10. p. 6795–6800.

2. *Akhtari M., Teh B.S.* Accelerated partial breast irradiation: Advances and controversies // *Chin. J. Cancer.* 2016. Vol. 35. doi: 10.1186/s40880-016-0095-1.

3. *Ballo M.T. et al.* Local-regional control of recurrent breast carcinoma after mastectomy: Does hyperfractionated accelerated radiotherapy improve local control? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999. Vol. 44. № 1. p. 105–112.

4. *Beysebayev E. et al.* Spatial and Temporal Epidemiological Assessment of Breast Cancer Incidence and Mortality in Kazakhstan, 1999–2013 // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16. № 15. P. 6795.

5. *Caudrelier J.M., Truong P.T.* Role of hypofractionated radiotherapy in breast locoregional radiation // *Cancer / Radiotherapie.* 2015. Vol. 19. № 4. p. 241-7.

6. *Coleman M.P. et al.* Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD) // *Lancet Oncol.* 2008. Vol. 9. p. 730-56.

7. *Cox J.D., Stetz J., Pajak T.F.* Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995. Vol. 31. № 5. p. 1341–1346.

8. *Darby S. et al.* Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials // *Lancet.* 2011. Vol. 378. p. 1707-16.

9. *Deantonio L. et al.* Hypofractionated radiotherapy after conservative surgery for breast cancer: analysis of acute and late toxicity // *Radiat. Oncol.* 2010. Vol. 5. p. 112.

10. *Dunnwald L.K., Rossing M.A., Li C.I.* Hormone receptor status, tumor characteristics, and prognosis: a prospective cohort of breast cancer patients // *Breast Cancer Res.* 2007. Vol. 9. № 1. p. 101–110.

11. *Engels C.C. et al.* The clinical prognostic value of molecular intrinsic tumor subtypes in older breast cancer patients: A FOCUS study analysis // *Mol. Oncol.* 2016. Vol. 10. p. 594-600.

12. *Haffty B.G.* Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer // *Yearb. Oncol.* 2010. V. 2010. p. 32–33.

13. *Haviland J.S. et al.* Late normal tissue

effects in the arm and shoulder following lymphatic radiotherapy: Results from the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) trials // *Radiother. Oncol.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.033>.

14. *Hilakivi-Clarke L.* Estrogens, BRCA1, and Breast Cancer // *CANCER Res.* 2000. Vol. 60. p. 4993–5001.

15. *Holloway C.L., Panet-Raymond V., Olivetto I.* Hypofractionation should be the new “standard” for radiation therapy after breast conserving surgery. // *Breast.* 2010. Vol. 19. № 3. p. 163–7.

16. *Hwan Shin K.* et al. Hypofractionated whole breast irradiation: new standard in early breast cancer after breast-conserving surgery // *Radiat Oncol J.* 2016. Vol. 34. № 2. p. 81–87.

17. *Jemal A.* et al. Global cancer statistics // *CA. Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61. № 2. p. 69–90.

18. *McGale P.* et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: Meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials // *Lancet.* 2014. Vol. 383. p. 2127-35.

19. *Qi X.S., White J., Li X.A.* Is α/β for breast cancer really low? // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100. p. 282-288.

20. *Smittenaar C.R.* et al. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035 // *Br. J. Cancer.* 2016. Vol. 115. p. 1147–1155.

21. *Speers C., Pierce L.J.* Postoperative Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Early-Stage Breast Cancer // *JAMA Oncol.* 2016. doi:10.1001/jamaoncol.2015.5805

22. *Wapnir I.L.* et al. Long-Term Outcomes of Invasive Ipsilateral Breast Tumor Recurrences After Lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 Randomized Clinical Trials for DCIS // 2011. Vol. 103. № 6. p. 478-488.

23. *Whelan T.J.* et al. Long-Term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 6. p. 513-520.

24. *Wolff A.C.* et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer // *Arch Pathol Lab Med*—Vol. 2007. Vol. 131. p.18-43.

Контактная информация:

Косымбаева Евгения Олеговна - докторант PhD 2-го года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

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

E-mail: Eva13.03@mail.ru

Телефон: 87054441265

Получена: 12 ноября 2017 / Принята: 25 ноября 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК: 618.19:616-006.03-614

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КОСМЕТИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ СТАНДАРТНОМ, УСКОРЕННОМ ГИПОФРАКЦИОНИРОВАННОМ И ДИНАМИЧЕСКОМ РЕЖИМАХ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Алмагуль С. Жабагина, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Евгения О. Косымбаева, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Тасболат А. Адылханов, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Айнур С. Байсалбаева, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Куанткан Т. Жабагин, <http://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Данияр Т. Раисов, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Кафедра онкологии и визуальной диагностики,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан

Актуальность: На сегодняшний день оценка косметического результата представляет собой актуальную проблему и является одним из показателей хорошо проведенного органосберегающего лечения. Сохранение высокого уровня качества жизни, достижение хороших косметических результатов у больных ранним РМЖ после комплексного лечения является важной задачей современной онкологии.

Целью настоящего исследования является сравнение косметических результатов лечения при стандартном, ускоренном гипофракционированном и динамическом режимах лучевой терапии рака молочной железы.

Методы: Дизайн исследования – нерандомизированное клиническое исследование. За период с 2014 по 2017 гг. нами были проанализированы результаты лечения 50 пациенток с раком молочной железы, получившие гипофракционированную лучевую терапию после хирургического лечения. Для оценки косметического эффекта лечения при стандартном и ускоренном гипофракционированном режимах лучевой терапии был проведен объективный и субъективный анализ. Достоверность различий при сравнении косметических результатов лечения между больными, получившими стандартный, гипофракционированный и динамический режимы лучевой терапии производилось с помощью метода Wilcoxon-Mann-Whitney.

Результаты: Сравнение косметических результатов при гипофракционированном и стандартном режимах лучевой терапии показало «отличный» и «хороший» косметические результаты зарегистрирован у 66% пациенток при подведении СОД 43,2 Гр на оставшуюся часть молочной железы, тогда как при подведении СОД в стандартном режиме до 50 Гр - «отличный» и «хороший» косметические результаты зарегистрированы у 60% пациенток ($p=0,049$). «Прекрасные» и «хорошие» результаты лечения получены у большинства 33 (66%) пациенток: у 18 (72%) больных, получивших ГФЛТ, при проведении ЛТ в стандартном режиме данные эти показатели составили 60% (15 человек).

Вывод: Оценка полученных результатов косметического эффекта в зависимости от различных режимов ЛТ не демонстрирует существенных различий в группах исследования.

Таким образом, применение новой методики лучевой терапии с гипофракционированием дозы не ухудшило косметических результатов лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, косметический результат, лучевая терапия, гипофракционирование.

Summary

COMPARATIVE EVALUATION OF COSMETIC RESULTS OF TREATMENT IN STANDARD, ACCELERATED HYPOFRACTION AND DYNAMIC MODES OF RADIATION THERAPY OF BREAST CANCER**Almagul S. Zhabagina**, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>**Yevgeniya O. Kossymbayeva**, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>**Tasbolat A. Adylkhanov**, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>**Ainur S. Baissalbayeva**, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>**Kuantkan T. Zhabagin**, <http://orcid.org/0000-0002-4304-5132>**Daniyar T. Raissov**, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Oncology and radiology department,
Semey State Medical University,
Semey, Kazakhstan;

Background: Today evaluating the cosmetic result is an actual problem and is one of the indicators of a well-conducted organ-saving treatment. Preservation of high quality of life, achievement of good cosmetic results in patients with early breast cancer after complex treatment is an important task of modern oncology.

Aim: The aim of this study is to compare the cosmetic results of treatment with standard, accelerated hypofractionated and dynamic regimens of radiotherapy for breast cancer.

Methods: The design of the study is a non-randomized clinical trial. For the period from 2014 to 2017 years we analyzed the results of treatment of 50 patients with breast cancer who received the hypofractionated radiation therapy after surgical treatment. To assess the cosmetic effect of treatment with standard and accelerated hypofractionated radiotherapy, an objective and subjective analysis was performed. Reliability of differences in comparing cosmetic results of treatment between patients who received standard, hypofractionated and dynamic regimens of radiation therapy was performed using the Wilcoxon-Mann-Whitney method.

Results: Comparison of cosmetic results with hypofractionated and standard radiotherapy regimens showed "excellent" and "good" cosmetic results were recorded in 66% of patients with a SOD of 43.2 Gy for the remainder of the breast, whereas when SOD was administered in standard mode to 50 Gy - "Excellent" and "good" cosmetic results were recorded in 60% of patients ($p = 0.049$). "Excellent" and "good" results of treatment were obtained in the majority of 33 (66%) patients: in 18 (72%) patients who received GFLT, these parameters were 60% (15 people) in the standard mode.

Conclusions: Evaluation of the results of cosmetic effect depending on different regimens of RT does not demonstrate significant differences in the study groups.

Thus, the use of a new radiotherapy technique with dose hypofractionation did not impair the cosmetic results of treatment.

Key words: *breast cancer, cosmetic result, radiation therapy, hypofraction.*

Түйіндеме

СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ СӘУЛЕЛІК ТЕРАПИЯСЫНЫҢ СТАНДАРТТЫ, ГИПОФРАКЦИЯЛАНҒАН ЖӘНЕ ДИНАМИКАЛЫҚ РЕЖИМДЕ ЕМДЕУДІҢ КОСМЕТИКАЛЫҚ НӘТИЖЕЛЕРІН САЛЫСТЫРМАЛЫ БАҒАЛАУ

Алмагуль С. Жабагина, <http://orcid.org/0000-0001-8956-6286>

Евгения О. Косымбаева, <http://orcid.org/0000-0003-2893-0384>

Тасболат А. Адылханов, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Айнур С. Байсалбаева, <http://orcid.org/0000-0002-7092-7448>

Куанткан Т. Жабагин, <http://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Данияр Т. Раисов, <http://orcid.org/0000-0002-3872-1263>

Онкология және визуальді диагностика кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Өзектілік: бүгінгі таңда косметикалық нәтижені бағалау өзекті мәселе болып табылады және ағза сақтаушы емнің жақсы көрсеткіші ретінде саналады өмір сапасын жоғары деңгейде сақтау және сүт безі қатерлі ісігінің алғашқы сатысындағы науқастарды комплекссті емдеуден кейінгі жақсы косметологиялық нәтижеге жету заманауи онкологияның негізгі мақсаты болып табылады.

Зерттеудің мақсаты: сүт безі қатерлі ісігінің сәулелік терапиясының стандартты, гипофракцияланған және динамикалық режимде емдеудің косметикалық нәтижелерін салыстырмалы бағалау.

Әдістері: зерттеу дизайны - рандомизирленбеген клиникалық зерттеу. 2014 және 2017 жж аралығында хирургиялық емнен кейін гипофракцияланаған сәулелік терапия қабылдаған сүт безі қатерлі ісігі бар 50 науқастың ем нәтижесін талдадық. Стандартты және жеделдетілген гипофракциялық режимдегі сәулелік терапияның косметологиялық әсерін бағалау үшін объективті және субъективті талдау жасалды. Wilcoxon-Mann-Whitney әдісімен радиациялық терапияның стандартты, гипофракцияланған және динамикалық режимдерін алған науқастардың емдеудің косметикалық нәтижелерін салыстырудағы айырмашылықтардың сенімділігі жасалды.

Нәтижелері: Гипофракцияланған және стандартты режимдегі сәулелік терапияның косметологиялық нәтижелерін салыстыру "өте жақсы" және "жақсы" деген косметологиялық нәтижелер сүт безінің қалған бөлігіне СОД 43,2 Гр жасау нәтижесінде 66% науқаста тіркелді, ал СОД 50 Гр стандартты режимде жүргізгенде "өте жақсы" және "жақсы" деген көрсеткіштер 60% науқаста ($p=0,049$) тіркелді. "Керемет" және "жақсы" деген ем нәтижелері 33 (66%) науқастарда алынды: 18 (72%) науқастар ГФСТ алды, стандартты режимдегі сәулелік терапия алған науқастарда бұл көрсеткіш 60% (15 адам) құрады.

Қорытынды: Өртүрлі режимдегі сәулелік терапияға байланысты алынған косметологиялық нәтиже әсерін бағалауда, әртүрлі топтар арасында айқын айырмашылық көрсеткен жоқ. Осыған байланысты, гипофракцияланаған сәулелік терапия дозасының жаңа әдісін қолдану косметологиялық емнің нәтижесін төмендеткен жоқ.

Негізгі сөздер: сүт безінің қатерлі ісігі, косметологиялық нәтиже, сәулелік терапия, гипофракциялау.

Библиографическая ссылка:

Жабагина А.С., Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Жабагин К.Т., Раисов Д.Т. Сравнительная оценка косметических результатов лечения при стандартном, ускоренном гипофракционированном и динамическом режимах лучевой терапии рака молочной железы // Наука и Здоровье. 2017. №6. С. 78-87.

Zhabagina A.S., Kossymbayeva Ye.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S., Zhabagin K.T., Raissov D.T. Comparative evaluation of cosmetic results of treatment in standard, accelerated hypofractionation and dynamic modes of radiation therapy of breast cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 78-87.

Жабагина А.С., Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Жабагин К.Т., Раисов Д.Т. Сүт безі қатерлі ісігінің сәулелік терапиясының стандартты, гипофракцияланған және динамикалық режимде емдеудің косметикалық нәтижелерін салыстырмалы бағалау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 78-87.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) по показателям заболеваемости в мире по-прежнему занимает ведущее место среди злокачественных новообразований у женщин. По оценке экспертов ВОЗ в мире ежегодно выявляется от 800 тыс. до 1 млн. новых случаев рака молочной железы [13]. Вероятность заболеть РМЖ в России на протяжении предстоящей жизни для новорожденной девочки составляет 3,5 %, а умереть от него - 1,8 % [4]. Аналогичная тенденция наблюдается в Европе: ежегодно регистрируется около 250 тыс. новых случаев РМЖ, от которого умирают около 60 тыс. больных [6; 14].

РМЖ в Республике Казахстан занимает 1-ое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин и его удельный вес составляет 11,5 %, темп прироста заболеваемости РМЖ не снижается, так например за 2008 год он составил 1,2 % [10,11]. В структуре смертности РМЖ занимает 3-ое место (8,1%), а пятилетняя выживаемость составляет всего лишь 18.1 % [5].

Одним из показателей хорошо проведенного лучевого лечения больных РМЖ является его косметический результат. Сохранение высокого уровня качества жизни, достижение хороших косметических результатов у больных ранним РМЖ после лечения является актуальной проблемой. Эксперты ВОЗ рассматривают КЖ как конечную цель реализации сложного комплекса медицинских, психологических, духовных и социальных программ помощи больным. Оценка показателей качества жизни больных РМЖ, получающих радикальное

лечение, необходима для дифференцированного подхода к социально-медицинским мероприятиям по адаптации больных к лечению и в их последующей реабилитации. На всех этапах наблюдения за пациентками (до-, госпитальном и амбулаторном) необходима постоянная психологическая поддержка. Кроме того, оценка качества жизни необходима для всестороннего определения эффективности лечения. Динамическое исследование качества жизни после завершения лечения позволяет осуществлять длительный мониторинг состояния больного в период реабилитации, регистрировать ранние и поздние осложнения, а также побочные эффекты лечения. Для оценки КЖ онкологических больных применяют как общие, так и специальные опросники, которые разработаны для больных с различными заболеваниями [2,3].

В онкологии используют следующие общие опросники:

1) разработанные в 70-е годы - Индекс благополучия (Quality of Well-Being Index, QWB) и Профиль влияния заболевания (Sickness Impact Profile, SIP);

2) разработанные в 80-е годы - Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile, NHP) и Индекс КЖ (Quality of Life Index, QLI);

3) разработанные в 90-е годы - Опросник оценки КЖ Европейской группы КЖ (EuroQoL) и Общий опросник здоровья (SF-36).

К наиболее часто используемым общим опросникам, предназначенным для изучения КЖ у больных со злокачественными заболеваниями, относятся SF-36 и EuroQoL

[1]. Их преимуществом является широкая распространенность, простота проведения анкетирования и высокая валидность [7].

Специальные опросники:

1. Опросник Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC QLQ-C30).

2. Опросник оценки функций в онкологии (FACT-G).

3. Индекс функционирования при раке (Functional Living Index Cancer, FLIC).

4. Опросник оценки трудностей при раке (Cancer Inventory of Problem Situations, CIPS).

5. Система оценка реабилитации (Rehabilitation Evaluation System, CARES).

Наиболее распространенными являются EORTC-C30 и FACT-G с дополнительными модулями для отдельных нозологических форм рака. Эти опросники широко используются в многоцентровых клинических исследованиях в Европе, США и Канаде [8].

Косметические результаты лечения больных оказывают влияние на качество жизни пациенток. Для косметической оценки проведенного лечения чаще всего используют методы, представленные в обзоре Sharif K. с соавт. Их подразделяют на методы экспертной оценки (качественный), метод объективной оценки (количественный) и метод самооценки больной косметического состояния молочных желез [9]:

- *Экспертная оценка* осуществляется при клиническом осмотре обученным наблюдателем (хирург, онколог, лучевой терапевт, медицинская сестра).

Достаточно часто косметический эффект оценивается по четырехступенчатой шкале, принятой в Joint Center for Radiation Therapy [12]:

1. Прекрасный - полная симметричность МЖ, отсутствие поздних лучевых повреждений кожи и/или подкожно - жировой клетчатки (ПЖК).

2. Хороший - незначительная асимметрия МЖ, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями кожи и/или ПЖК 1 степени.

3. Удовлетворительный – выраженная асимметрия, деформация МЖ, вызванная послеоперационными рубцовыми

изменениями и/или поздними лучевыми повреждениями кожи и/или ПЖК 2 степени.

4. Плохой - значительная асимметрия и деформация МЖ, вызванная послеоперационными рубцовыми изменениями и поздними лучевыми повреждениями кожи и/или ПЖК 3 и 4 степени.

Объективная оценка косметического эффекта основана на количественных показателях, полученных при измерении тех или иных изменений, которые возникают в результате определенного метода лечения, или их комбинации. Наиболее значимым является отклонение соска от средней линии тела, деформация контура молочной железы, изменение кожи и внешний вид послеоперационного рубца.

Самооценка больными косметического эффекта проведенного лечения обычно проводится с помощью анкеты с вопросами о том как пациентки оценивают различия между пролеченной и здоровой МЖ, насколько они удовлетворены результатами проведенного лечения. Превосходный/хороший результаты косметического эффекта при самооценке больных были зарегистрированы в пределах 81 - 95% по данным разных авторов. Относительным недостатком этого метода является то, что используемые оценки косметического эффекта - превосходный, хороший, удовлетворительный и плохой – не совсем объективно могут отразить при самооценке больным различия между молочными железами. Комбинация всех методов оценки косметического эффекта должна повысить их объективность и достоверность, направить усилия специалистов на совершенствование методов лечения и улучшение качества жизни больных.

На косметический результат лечения влияют следующие факторы:

1. факторы, связанные с самой пациенткой (возраст, размер молочной железы, индекс массы тела);

2. факторы, связанные с опухолью (размеры и локализация первичной опухоли, наличие метастазов в подмышечных узлах);

3. факторы, связанные с лечением, (главным образом влияют на окончательный результат косметического эффекта).

При лучевой терапии широко обсуждаются факторы, влияющие на косметические результаты сохранного лечения: суммарные дозы на всю молочную железу; влияние дозы дополнительного локального лучевого воздействия на ложе удаленной опухоли; фракционирование дозы; градиент дозы в тканях; применение тканезквивалентных болюсов; длительность лечения; энергия источника излучения; объем облученных регионарных зон.

Для поздних лучевых повреждений кожи характерны гиперпигментация, телеангиоэктазии и атрофия. Поздним лучевым повреждением подкожно - жировой клетчатки и мягких тканей является фиброз, он развивается между 6 и 18 месяцами после лечения и хорошо формируется к 3-летнему сроку после окончания лучевой терапии. Фиброз может усиливать деформацию железы, нарушать её контур, но эти эффекты достаточно сложно отделить от последствий оперативного лечения. Указанные изменения значительно зависят от условий проведения ЛТ [15]. Играет определённое значение и последовательность проведения лекарственного и лучевого этапов у больных в послеоперационном периоде.

Таким образом, лучевая терапия, несомненно, является важной составной частью органосохраняющего лечения больных РМЖ.

Развитие технологий лучевой терапии – появление 3D конформной ЛТ - позволяет разрабатывать и внедрять в ежедневную практику новые методики лучевого воздействия с целью снижения риска развития лучевых повреждений, укорочения длительности курса лучевой терапии при обязательном условии достижения высоких показателей отдаленных результатов лечения и хороших косметических результатах. Высокая выживаемость и большое число больных РМЖ с низким риском прогрессирования ставят на повестку дня вопросы безопасности и отдаленных последствий адьювантной лучевой терапии.

Целью настоящего исследования является сравнение косметических результатов лечения при стандартном, ускоренном гипофракционированном и динамическом

режимах лучевой терапии рака молочной железы.

Методы

Дизайн исследования - опрос, клиническое испытание. В данное исследование было включено 50 женщин, которые были пролечены на базе Регионального Онкологического диспансера г.Семей с января 2014 по июль 2017 года. В исследование включены пациентки, I-II стадий в возрасте от 36 до 85 лет, с гистологически подтвержденным диагнозом «Рак молочной железы».

Критерии исключения:

- сочетанное проведение химиолучевого лечения;
- сопутствующие коллагенозы в остром периоде;
- беременность;
- отдаленные метастазы;
- наличие синхронного рака иной локализации;
- отказ подписать информированное согласие.

Из 50 человек, соответствуя всем пунктам критерия отбора, была сформирована основная группа, состоящая из 25 человек, получивших гипофракционированную лучевую терапию (ГФЛТ). В контрольную группу вошли 25 пациенток, получивших ЛТ по традиционному режиму фракционирования. Всем пациенткам контрольной и основной группы была проведена органосохраняющая операция. Основная цель органосохраняющей операции это достижение отличного или хорошего косметического эффекта без использования перемещенных кожно-мышечных лоскутов. С 1999 по 2007 г. выполняли квадрантэктомию в ее классическом варианте. С 2007 г. перестали иссекать фасцию, а границы удаляемых вокруг опухоли тканей ограничили 0,5–1,0см. Кожу над опухолью иссекали только при подозрении на возможное её вовлечение в процесс. После удаления препарата его края маркировались и производилось срочное гистологическое исследование. В случае обнаружения опухолевых элементов выполнялась резекция края. В верхней полусфере молочной железы применялись дугообразные горизонтальные разрезы, на границах

наружных и внутренних квадрантов — горизонтальные, а в нижней полусфере — радиарные. При субареолярной локализации производилась центральная секторальная резекция с пластикой по Гризотти.

Согласно протокола мультицентрового международного исследования, утвержденного Kumiko Karasawa (Национальный Институт Радиологических Наук, Япония), после подписания информированного согласия, также переведенного на государственный язык, основной группе проведена ГФЛТ по схеме 16 фракций по 2,7 Гр на область послеоперационного рубца МЖ и зон регионарного лимфооттока, суммарная очаговая доза составила 43,2 Гр.

В контрольной группе пациентки получили лечение согласно стандарту лечения, а именно была подведена суммарная очаговая доза 50 Гр за 25 фракций (РОД=2Гр).

Чтобы оценить косметический эффект лечения при стандартном и ускоренном гипофракционированном режимах лучевой терапии был проведен объективный и субъективный анализ.

Косметический эффект проведенного лечения оценивался хирургом и радиологом, делалась соответствующая запись в амбулаторной карте и в дальнейшем оценка производилась раз в квартал. Субъективный метод включал самооценку пациентками результатов лечения.

Для сравнительной оценки косметического результата применялась четырехступенчатая шкала Joint Center for Radiation Therapy.

Сравнение косметических результатов лечения между больными, получившими стандартный, гипофракционированный и динамический режимы лучевой терапии производилось с помощью метода Wilcoxon-Mann-Whitney. Нужно учесть, что разница является статистически значимой при значении $p < 0.05$.

Формирование базы данных исследования и расчет статистических показателей проводился в лицензионной программе SPSS 20.0 (IBM Ireland Product Distribution Limited, Ireland).

Результаты

Оценка косметических результатов лечения при стандартном, ускоренном гипофракционированном режимах лучевой терапии.

Согласно результатам проведенного анализа отношения между локализацией первичной опухоли и оценкой косметических результатов лечения установлено, что наилучший косметический эффект лечения отмечен при локализации опухолей в наружных и верхних квадрантах - «отличный» и «хороший» косметический эффект отмечен у 92% и 90% больных. При локализации опухолей в нижних квадрантах чаще зарегистрированы «удовлетворительный» и «плохой» эффекты (60%).

В нашем исследовании косметические результаты лечения были оценены у всех больных. «Прекрасные» и «хорошие» результаты лечения получены у большинства 33 (66%) пациенток: у 18 (72%) больных, получивших ГФЛТ, при проведении ЛТ в стандартном режиме данные эти показатели составили 60% (15 человек).

Однако сравнительная оценка полученных результатов косметического эффекта в зависимости от различных режимов ЛТ не демонстрирует существенных различий в группах исследования.

Наибольшая частота «удовлетворительных» и «плохих» результатов лечения наблюдается у больных, получивших традиционный режим фракционирования – 10 (42%). В группе больных, получивших ТЛТ, «удовлетворительный» и «плохой» косметические результаты лечения были отмечены у 6 (24%) и 4 (18%) пациенток соответственно, тогда как в группе больных, получивших ГФЛТ, «удовлетворительный» и «плохой» косметические результаты лечения были отмечены у 5 (20%) и 2 пациенток (8%) соответственно.

Распределение пациенток в зависимости от косметического результата комплексного лечения больных РМЖ в зависимости от различных режимов фракционирования доз ЛТ показано на рисунке 1.

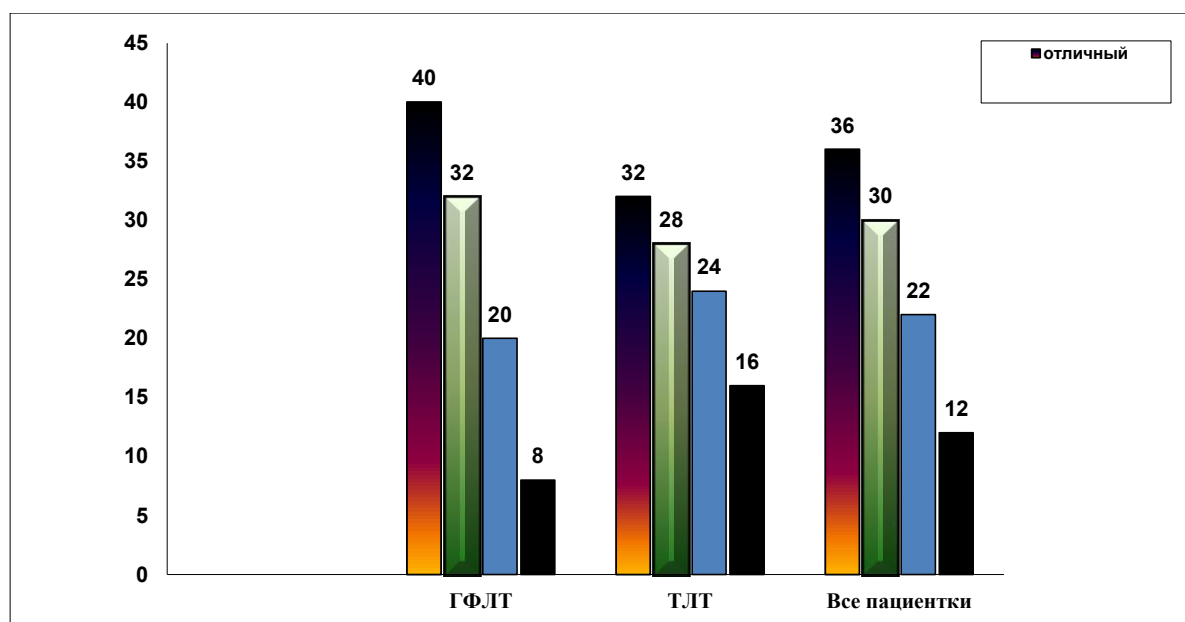


Рисунок 1 - Косметический результат лечения РМЖ в зависимости от режима адьювантной лучевой терапии (% от общего числа).

Обсуждения

Лучевая терапия является неразрывной частью лечения рака молочной железы и основным направлением нашего исследования явилось сравнить косметические результаты при использовании ускоренного и гипофракционированного режимов лучевой терапии. Таким образом, применение новой методики лучевой терапии с гипофракционированием дозы не ухудшило косметических результатов лечения – «отличный» и «хороший» косметические результаты зарегистрирован у 66% пациенток при подведении СОД 43,2 Гр на оставшуюся часть молочной железы, тогда как при подведении СОД в стандартном режиме до 50 Гр - «отличный» и «хороший» косметические результаты зарегистрированы у 60% пациенток (p=0,049). Сравнительная оценка полученных результатов косметического эффекта в зависимости от различных режимов ЛТ не демонстрирует существенных различий в группах исследования.

Заключение

Таким образом, сравнительная оценка метода гипофракционированной лучевой терапии с традиционной лучевой терапией в программе комплексного лечения рака молочной железы показала хорошие косметические результаты. Данный режим фракционирования лучевой терапии может

быть рекомендован для дальнейшего использования в онкологической практике.

Финансирование.

Данное исследование проведено при грантовом финансировании Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан №4886.

Конфликт интересов

При проведении исследования и написании статьи со стороны авторов конфликт интересов отсутствует.

Вклад авторов

Жабагина А.С. - набор материала, обработка данных, написание статьи.

Косымбаева Е.О.– переписка с редакцией

Адылханов Т.А. - научное руководство.

Байсалбаева А.С.- обработка данных.

Жабагин К.Т.- набор данных, оформление статьи.

Раисов Д.Т.- резюме.

Литература:

1. Амирджанова Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») // Научно-практическая ревматология. 2008. №1. С. 36–48.

2. Балабуха О.С. Качество жизни как основа программ реабилитации онкологических больных // Международный медицинский журнал. 2010. №4. С. 11–13.

3. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля // Онкология. 2000. Т.2, №1–2. С.25–27.
4. Мерабишвили М.В. Выживаемость онкологических больных. Санкт-петербург, 2006. 438 С.
5. Нургалиев К.С. и др. Перспективы и возможности современной терапии больных диссеминированными формами рака молочной железы Онкология и радиология Казахстана // Онкология и радиология Казахстана. 2013. №2, С.12–15.
6. Чиссова В.И., Старинского, В.В. Петровой Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. (ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена), 2011. 188 С.
7. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology // J. Nat. Cancer Inst. 1993. №85. P. 365–375.
8. Aaronson N.K., Cull A., Kaasa S., Sprangers M. The European Organisation (or Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology // Int. J. Ment. Health. 1994. №23. P.75–96.
9. Al-ghazal S.K., Blamey R.W. Cosmetic assessment of breast-conserving surgery for primary breast cancer // The Breast, 1999. Issue 4. 10.1054, p. 162–168.
10. Beysebeyev E., Tulebayev K., Meymanalyev T. Breast cancer diagnosis by mammography in Kazakhstan - staging results of breast cancer with double reading // Asian Pac J Cancer Prev, (2015). 13, p. 2341–4.
11. Bilyalova Z., Igissinov N., Moore M., et al. Epidemiological evaluation of breast cancer in ecological areas of Kazakhstan - association with pollution emissions // Asian Pac J Cancer Prev, (2012). 13, 2341–4.
12. Edge S.B., Compton C.C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM // Ann Surg Oncol 2010. Issue 6, C. 1471–1474.
13. Cancer Facts & Figures // American Cancer Society 2007 S. 2–4.
14. Imai H. et al. Economic Evaluation of the Prevention and Treatment of Breast Cancer-Present Status and Open Issues // Breast Cancer 2007. T. 14. № 1. С. 81–87.
15. Rochefordiere A., Abner A., Silver B. Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992. T. 23. № February. С. 925–931

References:

1. Amirdzhanova N., Goryachev D.V., Korshunov N.I., Rebrov A.P., Sorockaya V.N. Populyatsionnye pokazateli kachestva zhizni po oprosniku SF-36 [Population quality of life indicators according to SF-36 questionnaire]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and Practical Rheumatology]. 2008. №1. pp. 36–48. [in Russian]
2. Balabukha O.S. Kachestvo zhizni kak osnova programm reabilitatsii onkologicheskikh bolnykh [Quality of life as the basis of rehabilitation programs for cancer patients.]. *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal* [International Medical Journal]. 2010. №4. pp. 11–13. [in Russian]
3. Ionova T.I., Novik A.A., Suhonos Ju.A. Ponjatie kachestva zhizni bolnyh onkologicheskogo profilija [The concept of quality of life of cancer patients]. *Onkologiya*. [Oncology]. 2000. T.2, 1–2. pp. 25–27. [in Russian]
4. Merabishvili M.V. *Vyzhivaemost onkologicheskikh bolnykh* [Survival of cancer patients]. Sankt-peterburg, 2006. 438 p. [in Russian]
5. Nurgaziev K.S. Perspektivy i vozmozhnosti sovremennoy terapii bolnykh disseminirovannymi formami raka molochnoi zhelezy [Perspectives and possibilities of modern therapy for patients with disseminated forms of breast cancer]. *Onkologiya i radiologiya Kazakhstana* [Oncology] 2013. №2. pp.12–15. [in Russian]
6. Chissova V.I., Starinskii V.V. Petrova G.V. Sostoyanie onkologicheskoi pomoshi naseleniyu Rossii v 2010 godu [The condition of oncological care for the population of Russia in 2010.]. *FGU «MNIОI im. P.A. Gercena»* [FSI P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute], 2011. 188 pp. [in Russian]
7. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of

life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J. Nat. Cancer Inst.* 1993. №85. P. 365–375.

8. Aaronson N.K., Cull A., Kaasa S., Sprangers M. The European Organisation (or Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology. *Int. J. Ment. Health.* 1994. №23. P.75-96.

9. Al-ghazal S.K., Blamey R.W. Cosmetic assessment of breast-conserving surgery for primary breast cancer. *The Breast*, 1999. Issue 4 10.1054 C. 162–168.

10. Beysebayev E., Tulebayev K., Meymanalyev T. Breast cancer diagnosis by mammography in Kazakhstan - staging results of breast cancer with double reading. *Asian Pac J Cancer Prev*, (2015). 13, 2341-4.

11. Bilyalova Z., Igissinov N., Moore M., et al. Epidemiological evaluation of breast cancer in

ecological areas of Kazakhstan - association with pollution emissions. *Asian Pac J Cancer Prev*, (2012). 13, 2341-4.

12. Edge S.B., Compton C.C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010. Issue 6, C. 1471–1474.

13. Cancer Facts & Figures. American Cancer Society 2007 S. 2-4.

14. Imai H. et al. Economic Evaluation of the Prevention and Treatment of Breast Cancer- Present Status and Open Issues. *Breast Cancer* 2007. T. 14. № 1. C. 81–87.

15. Rochefordiere A., Abner A., Silver B. Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992. T. 23. № February. C. 925–931.

Контактная информация:

Жабагина Алмагуль Серикказыевна – докторант PhD 2-го года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400 г. Семей, ул. Гурьевская 32.

E-mail: a_zhabagina@mail.ru

Телефон: 8707 524 37 97

Получена: 2 ноября 2017 / Принята: 25 декабря 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 616.12-008.46

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ФОКУС НА АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Людмила К. Каражанова¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Мерхат Р. Насымбеков²

Оксана В. Хайдарова²

Андрей Ю. Орехов¹

Маржан М. Оспанова¹

¹ Кафедра интернатуры по терапии,
Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Республика Казахстан;

² Больница скорой медицинской помощи г. Семей,
г. Семей, Республика Казахстан,

Введение. В статье представлены доказательства эффективности и безопасности применения блокаторов рецепторов альдостерона, которые были получены в ходе выполнения нескольких рандомизированных клинических испытаний. Представлен первый опыт применения селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов в клинической практике.

Цель исследования: оценить влияние антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона на функциональное состояние больных с сердечной недостаточностью, динамику фракции выброса ЛЖ и концентрацию мозгового натрийуретического пептида в крови.

Материалы и методы: Дизайн – клиническое неконтролируемое исследование. Было отобрано 30 больных госпитализированных в кардиологическое отделение № 2 Больницы скорой медицинской помощи с клиникой хронической сердечной недостаточности в стадии декомпенсации. После тщательного анализа предшествующей терапии, больным производилась ее коррекция согласно последним рекомендациям с назначением препарата эплеренон («Эпнон») в дозировке 25 мг/сут, однократно, с последующей титрацией до 50 мг/сут. Полученные данные обрабатывались с использованием программы SPSS [3], version 20.0. Рассчитывались общепринятые показатели: средняя арифметическая величина (M), медиана (Me), мода (M₀), 95% доверительный интервал (ДИ 95). Вычислялись: коэффициент Стьюдента (t) с целью обоснования достоверности различий исследуемых переменных. Различия между сравниваемыми переменными при $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты: В исследование включено 30 больных (70 % мужчин и 30% женщин) средний возраст больных – $57,9 \pm 3,3$ лет. Все больные имели развернутую клиническую картину сердечной недостаточности, функциональный класс ХСН по NYHA составлял III (56%) и IV (44%). При первичном анализе данных эхокардиографии, средняя ФВ ЛЖ составила $37,5 \pm 2,7\%$. Мозговой натрий-уретический пептид (BNP) определялся выборочно, составил в среднем $475,7 \pm 3,9$ пг/мл. По результатам контрольного обследования, средняя ФВ ЛЖ составила $45,4 \pm 1,5\%$, средний уровень креатинина и калия составили $108 \pm 2,1$ мкмоль/л и $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно.

Выводы: Таким образом, АМКР является обязательным компонентом современной терапии ХСН. Эплеренон, по нашим данным, показал свою эффективность в улучшении функционального статуса, увеличении ФВ ЛЖ у больных в период декомпенсации ХСН.

Ключевые слова: *сердечная недостаточность, антагонист минералокортикоидных рецепторов, фракция выброса.*

Summary

NEW ASPECTS OF TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE: FOCUS ON ANTAGONISTS OF MINERALOCORTICOID RECEPTORS**Lyudmila K. Karazhanova**¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>**Merhat R. Nasymbekov**²**Oksana Khaidarova**²**Andrey Yu. Orekhov**¹**Marzhan M. Ospanova**¹

¹ Department of therapy internship,
Semey State Medical University,
Semey, Kazakhstan;

² Emergency hospital,
Semey c., Kazakhstan.

Introduction. The article presents evidence of the efficacy and safety of the use of receptor blockers aldosterone, which were obtained in the implementation of several randomized clinical trials. Presents the first experience of application of the selective antagonist of mineralocorticoid receptors in clinical practice.

The aim of the study was to assess the effect of the antagonist of mineralocorticoid receptors of eplerenone on the functional state of patients with heart failure, dynamics of the LV ejection fraction and the concentration of brain natriuretic peptide in the blood.

Materials and methods: study design – uncontrolled clinical trial. We selected 30 patients hospitalized in the cardiology department № 2 emergency Hospital clinic of chronic heart failure in the decompensation stage. After careful analysis, previous therapy, the patient made adjustments according to the latest recommendations on the appointment of the drug eplerenone in a dosage of 25 mg/day, once, with subsequent titration up to 50 mg/day. Statistical processing of the actual material was carried out using the software packages SPSS version 20.0. The commonly used indicators were calculated: the arithmetic mean (M), median (Me), mode (M0), 95% confidence interval (CI 95). The Student's coefficient (t) was calculated to justify the reliability of differences in the variables studied. Differences between the compared variables at $p < 0.05$ were considered reliable.

Results and conclusions: the study included 21 men (70%) and 9 women (30%) the average age of the patients was $57,9 \pm 3,3$ years. All patients had a detailed clinical picture of heart failure, functional class NYHA of CHF were III (56%) and IV (44%). In the primary analysis of the data of echocardiography, the average left ventricular ejection fraction was $37,5 \pm 2,7$ per cent. Brain natriuretic peptide (BNP) were determined selectively, examinees was average BNP – $475,7 \pm 3,9$ pg/ml. At the control examination, the average LVEF was $45,4 \pm 1,5\%$, and the average creatinine and potassium was $108 \pm 2,1$ mcmol/l and $5,2 \pm 0,9$ mmol/l respectively.

Conclusion: AMS is an obligatory component of therapy of CHF. Eplerenone showed its effectiveness in improving functional status, increasing LV EF in patients with CHF decompensation.

Key words: heart failure, antagonist of mineralocorticoid receptors, ejection fraction.

Түйіндеме

СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІНІҢ ЕМІНДЕГІ ЖАҢА БАҒЫТ: МИНЕРАЛОКОРТИКОИДТЫ РЕЦЕПТОРЛАРДЫҢ АНТАГОНИСТЫ

Людмила К. Каражанова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Мерхат Р. Насымбеков ²

Оксана В. Хайдарова ²

Андрей Ю. Орехов ¹

Маржан М. Оспанова ¹

¹ Терапия бойынша интернатура кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Семей қаласы Жедел медициналық жәрдем ауруханасы,
Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Мақалада, көптеген рандомизирленген зерттеулердің жүргізілу барысында алынған, альдостерон рецепторы антагонистерінің қолданылу нәтижелілігі мен қауіпсіздігі жөнінде дәлелдер келтірілген. Таңдамалы МКРАның клиникалық тәжірибеде алғашқы рет қолданылуы жөнінде ақпарат көрсетілген.

Зерттеу мақсаты: МКРА эплеренонның жүрек жеткіліксіздігі бар науқастардың функционалдық жағдайына, сол қарыншаның аластау фракциясының динамикасына және қан құрамындағы мильқ натриуретикалық пептидтің концентрациясына әсерін бағалау.

Материалдар мен әдістер: Зерттеу дизайны – клиникалық бақыланбайтын зерттеу. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің декомпенсация сатысындағы клиникалық көріністерімен Семей қаласы Жедел медициналық жәрдем ауруханасы № 2 кардиология бөліміне бөліміне жатқызылған науқастар арасынан, 30 науқас таңдап алынды. Осы уақытқа дейін қабылдаған терапияның көлемін толық талдағаннан кейін, науқастарға соңғы ұсыныстарға сәйкес эплеренон («Эпнон») препаратын 25 мг/тәулігіне бір рет, кейін төрт апта көлемінде тәулігіне 50 мгға дейін титрлеп толықтыру енгізілді. Нәтижелерді статистикалық өңдеу SPSS [3], version 20.0 бағдарламаларын қолданып, жүзеге асырылды. Жалпылама қабылданған көрсеткіштер есептелінді: орта арифметикалық көрсеткіш (M), медиана (Me), мода (MO), 95% сенім интервалы (СИ 95). Зерттелінген өзгергіштіктер айырмашылығы сенімділігін негіздеу мақсатында Стюдент коэффициенті (t) есептелінді. Салыстырылатын өзгергіштіктер арасындағы айырмашылық, $p < 0,05$ болғанда, сенімді деп табылды.

Нәтижелер мен қорытындылар: Зерттеуге 30 науқас қатыстырылды (70 % ер адам және 30% әйел адам), науқастардың орта жасы – $57,9 \pm 3,3$ жас. Барлық науқастарда созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің NYHA бойынша III (56%) және IV (44%) функциялық класына сәйкес келетін жайылған клиникалық көріністер орын алды. Эхокардиография нәтижелерін бірінші рет талдағанда сол қарыншаның орташа аластау фракциясы $37,5 \pm 2,7\%$ көрсетті. Мильқ натрий-уретикалық пептид (BNP) таңдамалы түрде, науқастардың келісімімен анықталды, оның орташа көрсеткіші – $475,7 \pm 3,9$ пг/млге тең болды. Қайталап тексеру кезінде, сол қарыншаның орташа аластау фракциясы $45,4 \pm 1,5\%$, қан плазмасындағы креатинин мен калийдың орташа мөлшері сәйкесінше $108 \pm 2,1$ мкмоль/л және $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л тең болды.

Түйіндеме: Сонымен, МКРА СЖЖ заманауи терапиясының негізгі компоненті болып табылады. Зерттеу қорытындысы бойынша эплеренон дәрілік препараты СЖЖ декомпенсациясы кезінде науқастардың функционалдық жағдайының жақсаруында, сол қарыншаның аластау фракциясы көрсеткішін жоғарылатуда нәтижелілігін көрсетті.

Негізгі сөздер: жүрек жеткіліксіздігі, минералокортикоидты рецепторлардың антагонисты, аластау фракциясы.

Библиографическая ссылка:

Каражанова Л.К., Насымбеков М.Р., Хайдарова О.В., Орехов А.Ю., Оспанова М.М. Новые аспекты лечения хронической сердечной недостаточности: фокус на антагонисты минералокортикоидных рецепторов // Наука и Здоровье. 2017. №6. С. 88-100.

Karazhanova L.K., Nasymbekov M.R., Khaidarova O.V., Orekhov A.Yu., Ospanova M.M. New aspects of treatment of chronic heart failure: focus on antagonists of mineralocorticoid receptors. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 88-100.

Каражанова Л.К., Насымбеков М.Р., Хайдарова О.В., Орехов А.Ю., Оспанова М.М. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің еміндегі жаңа бағыт: минералокортикоидты рецепторлардың антагонисты // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 88-100.

Введение. Несмотря на снижение заболеваемости и смертности, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается серьезной проблемой современного здравоохранения. Хотя наблюдаются положительные тенденции в снижении распространенности ХСН, около 1-2% взрослой популяции в развитых странах Европейского союза имеют сердечную недостаточность (СН) с преобладанием риска более 10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет, а по данным крупного исследования «Эпоха ХСН» встречаемость СН в Российской Федерации составляет порядка 7% [7, 8].

Немаловажную роль в развитии «эпидемии ХСН в XXI веке» привносит и тот факт, что, несмотря на многочисленные попытки создания единой теории развития синдрома сердечной недостаточности, ни одна концептуальная парадигма не прошла испытание временем. Однако, по данным некоторых исследователей, нейрогуморальная теория является наиболее обоснованной и имеющей значимость в реальной клинической практике [20, 13]. Исходя из этой теории, важным звеном в прогрессировании СН является альдостерон, стимулирующий процесс коллагенообразования и приводящий к ремоделированию левого желудочка [12, 15].

При этом, избыток альдостерона в крови пациентов с СН является следствием уменьшения ударного объема, приводящего к гипоперфузии почек, вследствие чего стимулируется формирование ренина, которое в свою очередь обуславливает образование ангиотензина I из ангиотензиногена. Далее ангиотензин I за счет действия ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II. Ангиотензин II

и калий стимулируют синтез альдостерона (преимущественно в зона glomerulosa коры надпочечников).

Существует достаточно много данных о том, что повышенный уровень альдостерона в крови обуславливает нарушения функции органов сердечно-сосудистой системы и их структуры. Известно, что при СН происходит стойкое повышение концентрации альдостерона в крови, что неизбежно приводит к задержке натрия, гипокалиемии и другим неблагоприятным последствиям [1, 10, 15]. Помимо электролитного дисбаланса, альдостерон обладает другими нежелательными эффектами, играющими важную роль в патофизиологии ХСН, клинически манифестирующими в виде гипертрофии ЛЖ, ремоделировании коронарных и почечных сосудов, эндотелиальной дисфункции, прогрессированию атеросклероза, образованию аритмогенных субстратов в микарде.

Учитывая это, предложено много попыток в подавлении активности альдостерона прямым или опосредованным способами. В частности, показано, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II блокируют эффекты альдостерона, однако полностью не устраняет имеющиеся патологические отклонения биохимических показателей крови (в виду так называемого феномена ускользания альдостерона) [1, 2, 19]. Данный феномен заключался в повышении концентрации этого гормона на фоне лечения иАПФ/сартанами. «Ускользание» альдостерона объяснили «ускользанием» ангиотензина II из-под действия препаратов, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему

(ПААС), но оказалось, что другие факторы (в первую очередь норадреналин, натрийуретические пептиды, калий и магний) способны оказывать стимулирующее влияние на синтез альдостерона в надпочечниках независимо от ангиотензина [6, 16]. Таким образом, патогенетически обоснованной считалась в 90 годы прошлого века двойная комбинация – иАПФ/сартаны и бета-блокаторы (что отражено в рекомендациях и на сегодня).

Впервые, антагонист минералокортикоидных рецепторов (АМКР, старое название – антагонист альдостерона) – спиронолактон синтезирован более 60 лет назад, в 1952 г. [11] Однако обоснованный интерес эта группа препаратов привлекла в конце 1990-х годов, когда завершилось исследование RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators) (США, 1999 г), показавшее преимущество препарата спиронолактон у больных СН [1, 22].

Большим шагом вперед явилось создание нового селективного АМКР эплеренона, практически полностью лишённого нежелательных эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогенными и прогестероновыми рецепторами [24, 25].

В исследовании EPHEMUS (Eplerenone Postacute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study) (США, 2003 г), пациентам с застойной сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (<30%) на 3-14 день после перенесенного острого инфаркта миокарда в дополнение к стандартной терапии (ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II получали 87% больных, β-блокаторы 75 %) был назначен эплеренон в дозе 25-50 мг/сут, в контрольной группе – плацебо. Эффективность эплеренона оценивали с помощью основных показателей: общей смертности; комбинированного показателя смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты первой госпитализации по поводу ССЗ (СН, острый инфаркт миокарда, инсульт или желудочковые аритмии), а также дополнительных показателей смертности от ССЗ — комбинированного показателя общей смертности и частоты любых госпитализаций.

У пациентов, получавших эплеренон, отмечалось значительное снижение сердечно-сосудистой смертности (12%) [2, 17, 23]. Таким образом, в ходе выполнения исследования EPHEMUS было установлено, что при остром ИМ, осложнявшимся развитием систолической дисфункции левого желудочка и СН, дополнительное применение эплеренона на фоне стандартной терапии способствует снижению общей смертности. Именно поэтому антагонистам минералокортикоидных рецепторов присвоен наивысший класс доказательности для использования в раннем постинфарктном периоде в рекомендациях АНА/ACC и ESC [18, 7, 8].

В исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) (Франция, 2011 г), оценивались результаты применения эплеренона у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и умеренными клиническими проявлениями (II ФК по NYHA). Стоит отметить, что в исследование включались больные с симптомами СН, соответствующие III или IV ФК; концентрация калия в крови > 5 ммоль/л; рассчитанная скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м² поверхности тела; необходимость в использовании калийсберегающего диуретика, а также наличие другого клинически значимого заболевания. Было установлено, что применение эплеренона сопровождалось снижением относительного риска смертности от сердечно-сосудистых причин или госпитализация по поводу сердечной недостаточности на 37% (18,3% группе эплеренона, против 25,9% в контрольной группе с плацебо). Также у пациентов, получающих эплеренон, отмечалось снижение общей смертности на 24% [2, 9, 14]. Исследование подтвердило факт хорошей переносимости препарата - в ходе исследования в группе эплеренона полностью прекратили прием исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов 13,8 %, а в группе плацебо — 16,2 % больных. Неудивительно, что в последних рекомендациях ESC по диагностике и лечению ХСН (2016 г), указывается «АМКР рекомендуются всем пациентам с

симптоматикой (несмотря на лечение ингибиторами ангиотензипревращающегося фермента и бета – блокаторами) с сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса (СН-нФВ) и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 35\%$, с целью снижения смертности и госпитализации по поводу СН. Класс I, уровень А» [8, 21].

Ввиду скудного опыта использования нового препарата эплеренон в Республике Казахстан, ограниченности данных об использовании препарата у больных с тяжелым течением СН, нами предпринята попытка анализа применения этого АМК в комбинированной терапии ХСН ишемической и неишемической этиологии.

Цель исследования: оценить влияние антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона на функциональное состояние больных с сердечной недостаточностью, динамику фракции выброса ЛЖ и концентрацию мозгового натрийуретического пептида в крови.

Материалы и методы исследования: Дизайн исследования – клиническое неконтролируемое исследование [4, 5]. Было отобрано 30 больных госпитализированных в кардиологическое отделение № 2 Больницы скорой медицинской помощи, с ноября 2016 г по март 2017 г. Критериями включения являлись: мужчины и женщины старше 18 лет, имевшие симптомы застойной СН ишемического и неишемического генеза, госпитализированные в связи с декомпенсацией ХСН, что подтверждается, по крайней мере, 3 симптомами из далее перечисленных: одышка или положение ортопноэ, влажные хрипы, периферические отеки, увеличение пульсации яремных вен, рентгенограмма органов грудной клетки, демонстрирующая признаки застоя по малому кругу кровообращения. Диагноз хронической сердечной недостаточности устанавливался на основе критериев *European Society of Cardiology* (ESC, 2016). После тщательного анализа предшествующей терапии, больным производилась ее коррекция согласно последним рекомендациям ESC (2016). При этом у пациентов с исходной гипотонией, старт терапией иАПФ/сартаном и бета-блокатором назначался в индивидуальном

порядке с учетом клинической симптоматики с подбором дозы препарата до максимально переносимой. Затем больным назначался препарат эплеренон («Эпнон», MSN LABORATORIES, Индия) в дозировке 25 мг/сут, однократно, с последующей титрацией до 50 мг/сут. Контроль лабораторно-инструментальных данных (ФВ ЛЖ, калий, креатинин, расчет СКФ по СКD-EPI 2011) осуществлялся через 30 дней. Оценка эффективности терапии осуществлялась через 1 мес. Контрольная группа не была создана, так как не предполагалась оценка эплеренона в сравнении с другими препаратами или плацебо.

Имеется информированное согласие на проведение исследования от каждого пациента. Данная работа является инициативной. Протокол исследования утвержден на кафедре, одобрен этическим комитетом Государственного медицинского университета г. Семей, протокол № 9 от 13.09.17.

Полученные данные обрабатывались с использованием программы SPSS [3], version 20.0. Рассчитывались общепринятые показатели: средняя арифметическая величина (M), медиана (Me), мода (M₀), 95% доверительный интервал (ДИ 95). Вычислялись: коэффициент Стьюдента (t) с целью обоснования достоверности различий исследуемых переменных. Различия между сравниваемыми переменными при $p < 0,05$ считались достоверными.

Результаты исследований: В исследование включено 21 мужчин (70%) и 9 женщин (30%) средний возраст больных – 60,1 (ст. откл. $\pm 10,864$). Средняя продолжительность ХСН у больных составила 3,5 лет (рис 1).

Все больные имели развернутую клиническую картину сердечной недостаточности, функциональный класс ХСН по NYHA составлял III (56%) и IV (44%). Этиологическая структура СН была представлена следующими нозологиями: постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) (56%), артериальная гипертензия (АГ) (27%), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) (10%), хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) (7%) (рис 2).

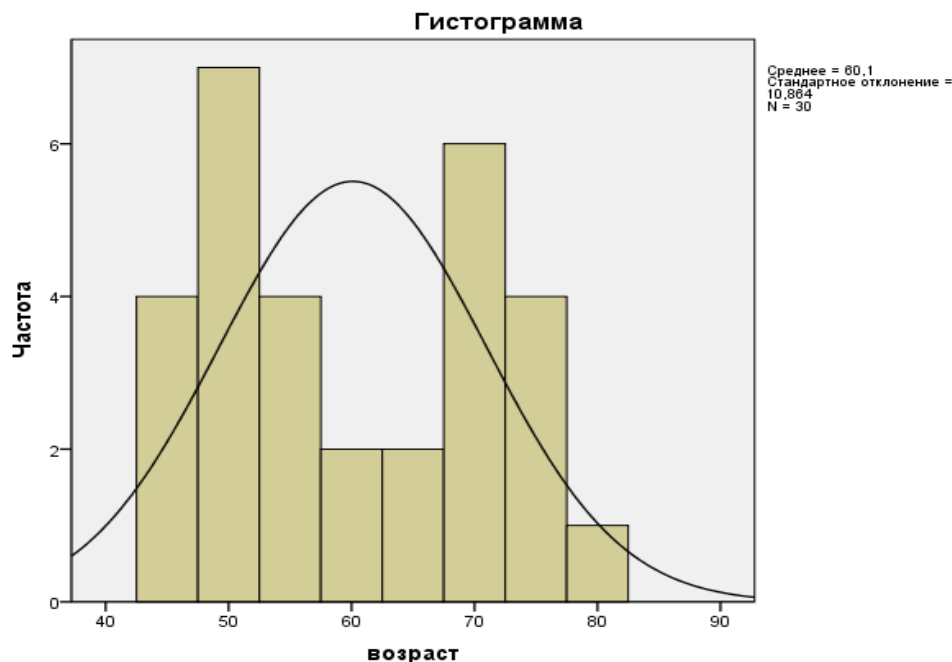


Рисунок 1. Средняя продолжительность ХСН.

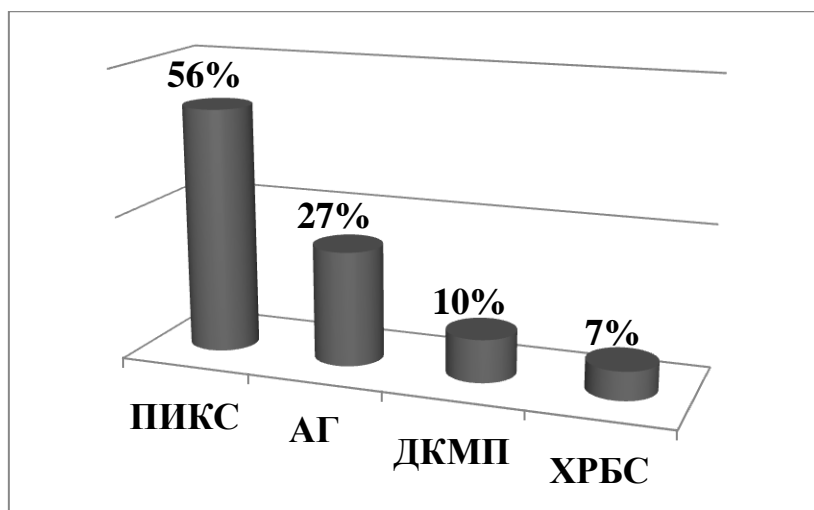


Рисунок 1. Нозологическая характеристика больных

Анализ предшествующей терапии показал, что большее число больных на амбулаторном этапе не получали полноценную 3-компонентную терапию, направленную на все звенья нейрогуморальной блокады, либо она была недостаточной (табл 1). Только 57% пациентов до включения в исследования принимали 3 компонентную терапию, причем в качестве АМКР использовался только спиронолактон в дозировке 50-100 мг. Более того, ретроспективный анализ показал, что треть больных не получала амбулаторно адекватной терапии, а схема лечения включала только диуретик (фуросемид в прерывистой схеме приема 2 или 3 раза в неделю) и дигоксин.

При первичном анализе данных эхокардиографии, средняя ФВ ЛЖ составила $37,45 \pm 2,7\%$ (ФВ ЛЖ рассчитывалась методом Тейхольца) [8]. Средняя ФВ ЛЖ у мужчин составила 34,2%, у женщин 40,7%. Анализ почечной функции показал средний уровень креатинина $117 \pm 3,7$ мкмоль/л, калия $5,1 \pm 1,8$ ммоль/л, средняя СКФ составила 58 ± 7 мл/мин/1,72 м² (по СКД-ЕPI, 2011). Мозговой натрий-уретический пептид (BNP) определялся выборочно, с согласия больного, всего у 7 исследуемых, при этом составил средний МНУП – $475,7 \pm 3,9$ пг/мл.

Таблица 1.

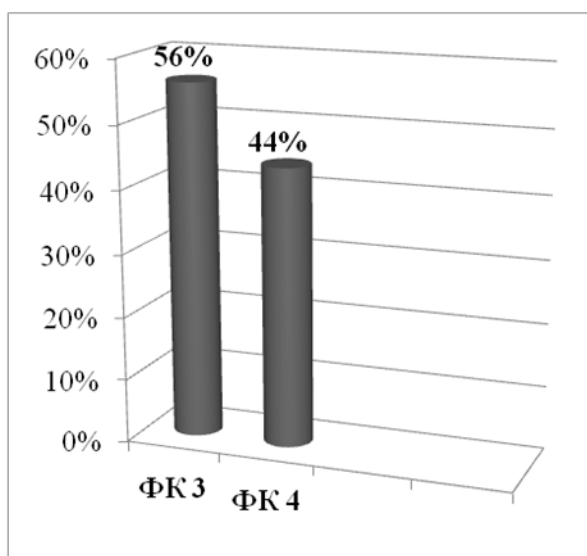
Терапия больных до включения в исследование.

Предшествующая схема лечения	Количество пациентов, получавших данное лечение
иАПФ/сартаны + Бета-блокаторы	70%
иАПФ/сартаны + Бета-блокаторы + АМКР	57%
иАПФ/сартаны + Бета-блокаторы + АМКР + Диуретики (петлевые)	43%
Дигоксин	53%
Антиаритмики (амиодарон)	36%
Антитромботические препараты (аспирин)	90%
Имплантация CRT/CRTD	23%

После обследования больных и коррекции получаемой терапии, больным назначался препарат эплеренон в стартовой дозировке 25 мг/сут, однократно, с последующей титрацией до 50 мг/сут в течение 7 дней при хорошей переносимости с последующим контролем лабораторно-инструментальных данных. Предварительная оценка результатов осуществлялась через 1 мес.

Динамическое обследование через 1 мес показало, что на фоне терапии препаратом эплеренон, у больных выросла толерантность к физической нагрузке, функциональный класс ХСН по NYHA составил ФК II 21%, ФК III 52%, ФК IV 27% (рис 2). Толерантность физической нагрузке оценивали тестом 6 минутной ходьбы [7].

Функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA), до лечения



Функциональный класс сердечной недостаточности (NYHA), после лечения

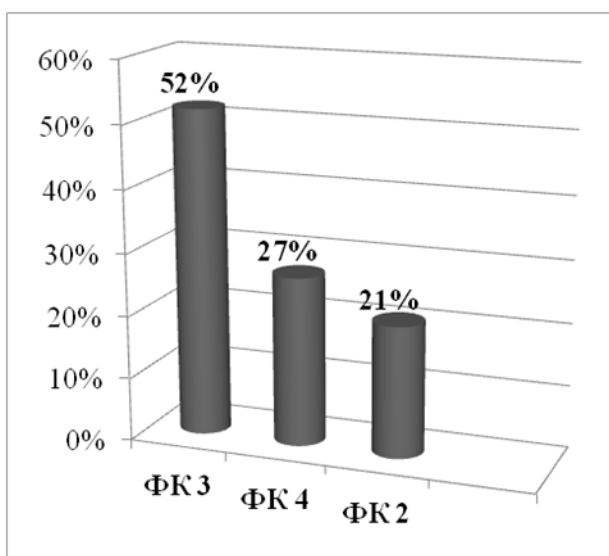


Рисунок 2. Функциональный класс ХСН до и после лечения.

По результатам контрольного обследования, средняя ФВ ЛЖ составила $45,4 \pm 1,5\%$, средний уровень креатинина и калия составили $108 \pm 2,1$ мкмоль/л и $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно (таблица 2).

Наблюдалась положительная тенденция в росте ФВ ЛЖ как у мужчин, так и у женщин (рисунок 3).

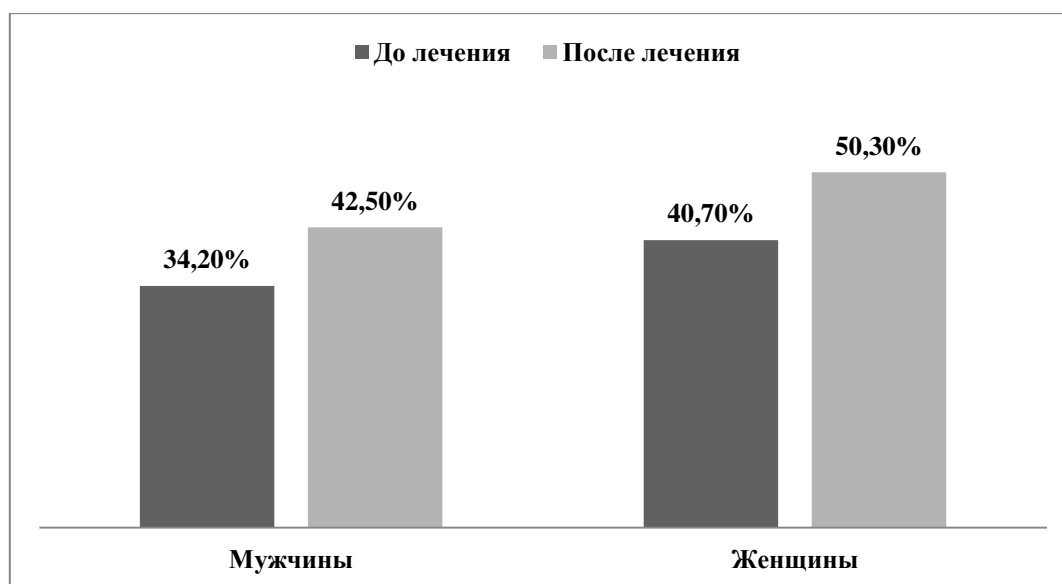


Рисунок 3. Динамика ФВ ЛЖ.

Таблица 2.

Динамика лабораторно-инструментальных данных.

Характеристика	До лечения	Контроль (через 1 мес)
Фракция выброса (ср), %	37,45 ± 2,7	45,4 ± 1,5
Креатинин (ср), мкмоль/л	117 ± 3,7	108 ± 2,1
Калий (ср), ммоль/л	5,1 ± 1,8	5,2 ± 0,9
СКФ (ср), мл/мин/1,72 м2, по СКД-EPI, 2011	58 ± 7	61,9 ± 4

Субанализ показал, что наибольшая положительная тенденция к увеличению ФВ ЛЖ наблюдалась у больных с постинфарктным кардиосклерозом (рост на 25,3%) (таб. 3).

В ходе исследования не наблюдалось развитие побочных эффектов, характерных для приема АМКР – гиперкалиемии (средняя концентрация калия составила 5,9 ммоль/л), гинекомастии или болей в грудных железах у мужчин и других эффектов.

Таблица 3

Динамика фракции выброса ЛЖ в зависимости от этиологии СН.

Нозология	До лечения	После лечения
ПИКС, %	36,2 ± 1,7	48,5 ± 2,7
АГ, %	45,4 ± 1,3	53,7 ± 2,9
ДКМП, %	25,9 ± 1,8	30,8 ± 3,1
ХРБС, %	42,3 ± 2,1	48,9 ± 3,3

Обсуждение

Таким образом, добавление антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона (Эпнон) в стандартную терапию ХСН приводит к выраженному улучшению клинического состояния больного. Так по нашим данным, уже через 1 мес постоянной терапии препаратом эплеренон наблюдается положительная тенденция к увеличению ФВ

ЛЖ на 23,7% (исходно 37,5%, через 1 мес 46,4%). Наше исследование подтверждает результаты работ ряда авторов в данном направлении (Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction; Zannad F., McMurray J.V., Krum H., et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms и др.):

блокирование минералокортикоидных рецепторов уменьшают процесс ремоделирования левого желудочка за счет снижения фиброобразования миокарда, что инструментально подтверждается увеличением фракции выброса ЛЖ.

Однако данные результаты следует считать сугубо предварительными, так как наблюдение в течение одного месяца недостаточно для полноценного анализа эффективности лечения. Ввиду этого, планируется продолжить детальное изучение влияния эплеренона на ремоделирование левого желудочка с оценкой более чувствительных ЭХОКГ – параметров (тип геометрии левого желудочка, глобальная деформация миокарда и др.)

Выводы

Таким образом, АМКР является обязательным компонентом современной терапии ХСН. Эплеренон, по нашим данным, показал свою эффективность в улучшении функционального статуса, увеличении ФВ ЛЖ у больных в период декомпенсации ХСН. Препарат Эплеренон имеет хороший профиль безопасности, низкий уровень побочных эффектов. В нашем исследовании не было выявлено ни одного случая гиперкалиемии или других нежелательных явлений, потребовавшей его отмены.

Конфликт интересов: Коллектив авторов заявляет об отсутствии потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием статьи.

Вклад авторов:

Каражанова Л. К. - общее руководство и анализ источников, коррекция выводов.

Орехов А.Ю. - поиск и анализ литературных данных, статистическая обработка и написание блоков статьи

Оспанова М.М. - поиск и анализ литературных данных

Насымбеков М.Р. – отбор и данническое наблюдение больных

Хайдарова О.В. - отбор и данническое наблюдение больных

Данное исследование является инициативным.

Финансирование какими-либо организациями не осуществлялось.

Литература:

1. *Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Голшмид М.В., Захарова Г.Ю., Сеницина И.И.* Доказательные основы применения эплеренона // Клиницист. 2012; Т 6, № 1. С. 81-85. <http://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/75> (Дата обращения: 17.05.2017)
2. *Гегенава Б.Б., Драпкина О.М.* Селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов в кардиологической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т 11, № 2. С. 177-181. <http://www.rpcardio.com/jour/article/view/146> (Дата обращения: 22.05.2017)
3. *Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А.* Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и Здоровье. 2016. №1. С. 7-23.
4. *Гржибовский А.М., Иванов С.В.* Когортные исследования в здравоохранении // Наука и Здоровье. 2015. № 3. С. 5-16.
5. *Гржибовский А.М., Иванов С.В.* Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и Здоровье. 2015. № 2. С. 5-18.
6. *Каражанова Л.К.* Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности // Наука и здравоохранение. 2012. №2. С. 33-38
7. *Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н. и др.* Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Сердечная Недостаточность. 2017. Т 18. №1. С. 3–40
8. *Ponikowski P., Voors A., D. Anker S., Bueno H., Coats A., Falk V., Gonzalez-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., T. Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P.* Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. № 1. С. 7-81.
9. *Ahmed A., Blackman M.R., White M., Anker S.D.* Emphasis on abdominal obesity as a modifier of eplerenone effect in heart failure:

hypothesis-generating signals from EMPHASIS-HF // *European Journal of Heart Failure*. 2017. May 30.

10. *Connell J.* Aldosterone — the future challenge in cardiovascular disease? // *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2004. № 4. pp. 370–376

11. *Davies J.O., Freeman R.H.* Historical perspectives on the renin-angiotensinaldosterone system and angiotensin blockade // *Journal of the American College of Cardiology*. 1982. № 49. pp. 1385–1389

12. *Delcayre C., Swynghedauw B.* Molecular mechanisms of myocardial remodeling: the role of aldosterone // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2002. № 34. pp. 1577-1584.

13. *Ezekowitz J.A., McAlister F.A.* Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials // *European Heart Journal*. 2009. № 30. pp. 469-477.

14. *Faiez Zannad, John J.V. McMurray, Henry Krum, Dirk J. van Veldhuisen, Karl Swedberg, Harry Shi, John Vincent, Stuart J. Pocock, and Bertram Pitt, for the EMPHASIS-HF Study Group.* Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptom // *The New England Journal of Medicine*. 2011. № 1. pp. 11–21

15. *Fullerton M.J., Funder J.W.* Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies // *Cardiovascular Research*. 1994. № 28. pp. 1863-1867.

16. *Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A., et al.* Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction // *Circulation* 2003. Vol. 107. pp 2559-2565

17. *Iraqi W., Rossignol P., Angioi M., et al.* Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study // *Circulation* 2009. Vol 119. pp 2471-2479.

18. *Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E., et al.* 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines

for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation // *Circulation* 2009. Vol. 119. hh. 1977-2016.

19. *McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D., et al.* Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study // *Circulation* 1999. Vol. 100. pp. 1056-1064.

20. *Libby P., Bonow R.O., Mann D., Zipes D.P.* Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eighth Edition. Philadelphia. 2008. Vol 2. pp 623

21. *Pitt B., Remme W., Zannad F., et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *The New England Journal of Medicine*. 2003; Vol 348. pp. 1309-1321.

22. *Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // *The New England Journal of Medicine*. 1999. Vol 341. pp. 709-17.

23. *Pitt B., Williams G., Remme W., et al.* The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2001. Vol. 15, №1. pp. 79-87.

24. *Swedberg K.1., Zannad F., McMurray J.J., et al.* EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study // *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 59. № 18. pp. 1598-1603

25. *Zannad F., McMurray J.V., Krum H., et al.* Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms // *The New England Journal of Medicine*. Vol. 364. pp. 11-21.

References:

1. Gilyarevskii C.R., Orlov V.A., Kuz'mina I.M., Golshmid M.V., Zakharova G.Yu., Sinitsina

- I.I. Dokazatel'nye osnovy primeneniya eplerenona [Evidence-based use of Eplerenone]. *Klinitsist*. [The Clinician]. 2012. Vol. 6. № 1. pp 81-85. <http://klinitsist.abvpress.ru/Klin/article/view/75> (Дата обращения: 17.05.2017). [in Russian]
2. Gegenava B.B., Drapkina O.M. Selektivnyi antagonist mineralokortikoidnykh retseptorov v kardiologicheskoi praktike [A selective antagonist of mineralocorticoid receptor in cardiology practice] *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. [Rational Pharmacotherapy in Cardiology] 2015. Vol 11, № 2. pp. 177-181. [in Russian] <http://www.rpcardio.com/jour/article/view/146> (Дата обращения: 22.05.2017)
3. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Opisatel'naya statistika s ispolzovaniem paketov statisticheskikh programm Statistica i SPSS [Descriptive statistics using packages Statistica and SPSS statistical software]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016. №1. pp. 7-23. [in Russian]
4. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Kogortnye issledovaniya v zdravookhraneni [Cohort studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 5-16. [in Russian]
5. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdravookhraneni [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, No2, pp. 5-18. [in Russian]
6. Karazhanova L.K. Diagnostika i lechenie khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti [Diagnosis and treatment of chronic heart failure]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2012. №2. pp. 33-38. [in Russian]
7. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. i dr. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (KhSN) [Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF)] *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal] 2017. Vol 18. №1. pp. 3-40. [in Russian]
8. Ponikowski P., A. Voors A., D. Anker S., Bueno H., Cleland J., J. S. Coats A., Falk V., González-Juanatey J., Harjola V., A. Jankowska E., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P.T., Parissis J., Pieske B., P. Riley J., M. C. Rosano G., M. Ruilope L., Ruschitzka F., H. Rutten F., van der Meer P. Rekomendatsii ESC po diagnostike i lecheniyu ostroi i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. 2016 [2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2017. № 1. pp. 7-81. [in Russian]
9. Ahmed A., Blackman M.R., White M., Anker S.D. Emphasis on abdominal obesity as a modifier of eplerenone effect in heart failure: hypothesis-generating signals from EMPHASIS-HF. *European Journal of Heart Failure*. 2017. May 30.
10. Connell J. Aldosterone — the future challenge in cardiovascular disease? *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2004. № 4. pp. 370-376
11. Davies J.O., Freeman R.H. Historical perspectives on the renin-angiotensinaldosterone system and angiotensin blockade. *Journal of the American College of Cardiology*. 1982. № 49. pp. 1385-1389
12. Delcayre C., Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling: the role of aldosterone. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2002. № 34. pp. 1577-1584.
13. Ezekowitz J.A., McAlister F.A. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *European Heart Journal*. 2009. № 30. pp. 469-477.
14. Faiez Zannad, John J.V. McMurray, Henry Krum, Dirk J. van Veldhuisen, Karl Swedberg, Harry Shi, John Vincent, Stuart J. Pocock, and Bertram Pitt, for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptom. *The New England Journal of Medicine*. 2011. № 1. pp. 11-21
15. Fullerton M.J., Funder J.W. Aldosterone and cardiac fibrosis: in vitro studies. *Cardiovascular Research*. 1994. № 28. pp. 1863-1867.
16. Hayashi M., Tsutomoto T., Wada A., et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003. Vol. 107. pp 2559-2565

17. Iraqi W., Rossignol P., Angioi M., et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009. Vol 119. pp 2471-2479.
18. Jessup M., Abraham W.T., Casey D.E., et al. 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009. Vol. 119. pp. 1977-2016.
19. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D., et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. *Circulation*. 1999. Vol. 100. pp. 1056-1064.
20. Libby P., Bonow R.O., Mann D., Zipes D.P.. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of *Cardiovascular Medicine*. Eighth Edition. Philadelphia. 2008. Vol 2. pp 623
21. Pitt B., Remme W., Zannad F., et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2003; Vol 348. pp. 1309-1321.
22. Pitt B., Zannad F., Remme W.J., et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*. 1999. Vol 341. pp. 709-17.
23. Pitt B., Williams G., Remme W., et al. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2001. Vol. 15, №1. pp. 79-87.
24. Swedberg K.1., Zannad F., McMurray J.J., et al.; EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 59. № 18. pp. 1598-1603
25. Zannad F., McMurray J.V., Krum H., et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *The New England Journal of Medicine*. Vol. 364. pp. 11-21.

Контактная информация:

Орехов Андрей Юрьевич - Кафедра интернатуры по терапии, Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Республика Казахстан

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400 г. Семей, ул. Молодогвардейская, 34.

E-mail: orekhov-andrei@list.ru

Телефон: +87774141477

Получена: 7 ноября 2017 / Принята: 6 декабря 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 616.089.223.004.94

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БЛОКИРУЕМЫХ ШТИФТОВ МЕТОДОМ КОНЕЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Ернар Н. Токтаров¹, <http://orcid.org/0000-0002-5166-243X>

Марат А. Жанаспаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-0610-0112>

Айдос С. Тлемисов¹, <http://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

Нурлан А. Бокембаев¹, <http://orcid.org/0000-0003-4140-1831>

Людмила А. Ерыгина², <http://orcid.org/0000-0002-6126-1381>

Аян О. Мысаев¹, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

¹ Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Республика Казахстан.

² Национальный ядерный центр Республики Казахстан, г. Курчатов, Республика Казахстан.

Введение. Внедрение и использование новых типов ортопедических конструкций предполагает решение сложных биомеханических, биофизических, технологических проблем. В настоящей статье рассматривается математическая модель штифта, описанная с помощью метода конечных элементов, и имитация явлений, происходящих в этой системе с течением времени.

Материалы и методы. На первом этапе определяем и выполняем геометрию 3D модели. В зависимости от выбора геометрии проводим построение модели. На втором этапе необходимо определить форму и размеры конечных элементов для наложения на модель расчетной сетки. На этапе задания механических и прочностных свойств указываются состав материала, его плотность, модуль упругости, температура системы во время эксперимента. Для реализации геометрической модели были выбраны два вида штифтов: исследуемый эластичный блокируемый штифт (образец 1) и блокируемый интрамедуллярный стержень фирмы ChM (образец 2). Разбиение сетки проводили стандартной процедурой, встроенной в программный пакет SolidWorks.

Результат. Минимальное значение напряжения в образце 1 в 2200 раз меньше, чем в образце 2. Максимальное значение напряжения в образце 1 в 14 раз меньше по сравнению со значением в образце 2. В образце 2, при аналогичном сравнении, получаем максимальное напряжение в 3,2 раза меньше предела текучести. Таким образом, образец 1 обладает значительным запасом прочности, что позволяет использовать его при больших нагрузках и, соответственно, применять для пациентов с большей массой тела.

В образце 1 верхняя часть испытывает минимальные напряжения, а нижние составные части нагружены немного больше, однако распределение напряжения по всей их длине равномерное и на порядок ниже, чем в образце 2. Максимальное напряжение приходится на нижнюю часть в месте крепления штифта блокирующим винтом. Такое распределение напряжений и их невысокие значения, по нашему мнению, связаны с особенностью составной конструкции образца 1.

Заключение. Эластичный блокирующий штифт обладает повышенными прочностными и эксплуатационными характеристиками по сравнению со стержнем фирмы ChM.

Ключевые слова: модель штифта, математическое моделирование, напряжение, блокируемый штифт.

Summary

**MATHEMATICAL MODELING OF INTERLOCKING NAILS
BY THE FINITE ELEMENT METHOD****Yernar N. Tokhtarov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-5166-243X>**Marat A. Zhanaspayev**¹, <https://orcid.org/0000-0002-0610-0112>**Aidos S. Tlemisov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-4239-6627>**Nurlan A. Bokembayev**¹, <http://orcid.org/0000-0003-4140-1831>**Lyudmila A. Yerygina**², <http://orcid.org/0000-0002-6126-1381>**Ayan O. Myssayev**¹, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>¹ Semey State Medical University,
Semey c., Kazakhstan;² National Nuclear Center of the Republic of Kazakhstan,
Curchatov c., Kazakhstan.

Introduction. The implementation and using new types of orthopedic devices involves solving complex biomechanical, biophysical, technological problems. In this paper, we consider a mathematical model of a nail, described by the finite element method, and an imitation of phenomena occurring in this system over time.

Materials and methods. At the first stage we define and execute the 3D model geometry. Depending on the geometry type, we construct the model. At the second stage, it is necessary to determine the shape and size of the finite elements to be applied to the grid model. At the stage of specifying mechanical and strength properties, the composition of the material, its density, modulus of elasticity, and temperature of the system during the experiment are indicated. To implement the geometric model, two types of nails were chosen: the investigated elastic locking nail (sample 1) and the intramedullary interlocking nail ChM (sample 2). The mesh was partitioned using a standard procedure built into the SolidWorks software package.

Result. The minimum of stresses in sample 1 is 2200 times less than in sample 2. The maximum of stresses in sample 1 is 14 times smaller than stresses in sample 2. In sample 2, in a similar comparison, we obtain a maximum stress of 3.2 times less yield point. Thus, sample 1 has a significant margin of strength, which allows it to be used at high loads and, accordingly, for patients with a higher body weight.

In sample 1, the upper part undergoes minimal stresses, and the lower components are slightly loaded, but the distribution of stress along their entire length is uniform and much lower than in sample 2. The maximum stress falls on the lower part of nail where locking screw place is located. Such a distribution of stresses and their low values, in our opinion, are due to the peculiarity of the composite design of the sample 1.

Conclusion. Elastic locking nail has high strength and performance characteristics in comparison with the ChM' nail.

Keywords: *model of a nail, mathematical model, voltage, locking nail.*

Түйіндеме

СОҒҒЫ ЭЛЕМЕНТ ӘДІСІМЕН ҚҰЛЫПТАМАЛЫ ШТИФТТЕРДІ МАТЕМАТИКАЛЫҚ МОДЕЛЬДЕУ

Ернар Н. Токтаров¹, <http://orcid.org/0000-0002-5166-243X>

Марат А. Жанаспаев¹, <https://orcid.org/0000-0002-0610-0112>

Айдос С. Тлемисов¹, <http://orcid.org/0000-0002-4239-6627>

Нурлан А. Бокембаев¹, <http://orcid.org/0000-0003-4140-1831>

Людмила А. Ерыгина², <http://orcid.org/0000-0002-6126-1381>

Аян О. Мысаев¹, <http://orcid.org/0000-0001-7332-4856>

¹ Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы;

² Қазақстан Республикасының ұлттық ядролық орталығы, Курчатов қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Ортопедиялық құрылғылардың жаңа түрлерін ойлап шығару және оларды қолданысқа енгізу көптеген қиын биомеханикалық, биофизикалық және технологиялық мәселелерді шешуге мүмкіндік береді. Осы мақалада соңғы элемент әдісі көмегімен берілген бір уақыт барысында осы жүйеде жүргізілген имитациясы сипатталатын штифттің математикалық моделі қарастырылуда.

Материалдар және әдістер. Бірінші этаппен 3D модельдің геометриясын анықтаймыз және оны орындаймыз. Геометрияны таңдау барысында модельді құраймыз. Екінші этаппен модельге есептеу торшасын құру үшін соңғы элементтің формасы мен көлемін анықтап алуымыз керек. Механикалық және беріктік қасиетін анықтау этапы кезінде материалдың құрамы, тығыздығы, төзімділік модулі, эксперимент кезіндегі жүйенің температурасы көрсетілуі қажет. Геометриялық модельді жүзеге асыру үшін штифттердің екі түрі таңдалып алынды: зерттелініп отырған эластикалық құлыптамалы штифт (үлгі 1) және ChM фирмасының интрамедуллярлы құлыптамалы штифті (үлгі 2). Торшаларға бөлу SolidWorks бағдарламалы пакетінде орнатылған стандартты рәсім арқылы жүргізілді.

Нәтижесі. Кернеудің минимальді көрсеткіші 1 үлгіде 2 үлгіге қарағанда 2200 есе аз. Кернеудің максимальді көрсеткіші 1 үлгіде 2 үлгіге қарағанда 14 есе аз. Осындай салыстыру нәтижесінде 2 үлгіде кернеудің максимальді көрсеткішіне байланысты оның беріктігі 3,2 есе төмен екенін көрсетеді. Сонымен, 1 үлгінің мықтылығы орасан зор болуына байланысты оны өте ауыр жүктемелерде қолдануға мүмкіндік береді. Яғни, аталған құрылғыны дене массасы ауыр науқастарға кеңінен қолдануға болады.

1 үлгіде жоғарғы бөлігі минимальді кернеуді өзіне алады, ал төменгі жағы оған қарағанда көбірек жүктеме қабылдайды, бірақ кернеудің таралуы 2 үлгіге қарағанда барлық жерінде бірдей. Максимальді кернеу төменгі жағына, яғни, штифт пен құлыптамалы бұранда жанасқан жеріне келеді. Кернеудің бұлай таралуы және аса мағынасыз болуы біздің ойымызша 1 үлгідегі құрылғының ерекшелігіне байланысты.

Қорытынды. Эластикалық құлыптамалы штифт ChM фирмасының штифтіне қарағанда жоғары беріктілік қасиетімен және пайдалануға оңай болуымен ерекшеленеді.

Негізгі сөздер: штифттің моделі, математикалық модельдеу, кернеу, құлыптамалы штифт.

Библиографическая ссылка:

Токтаров Е.Н., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С., Бокембаев Н.А., Ерыгина Л.А., Мысаев А.О. Математическое моделирование блокируемых штифтов методом конечных элементов // Наука и Здравоохранение. 2017. №6. С. 101-115.

Tokhtarov Ye.N., Zhanaspayev M.A., Tlemisov A.S., Bokembayev N.A., Yerygina L.A., Myssayev A.O. Mathematical modeling of interlocking nails by the finite element method. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 101-115.

Токтаров Е.Н., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С., Бокембаев Н.А., Ерыгина Л.А., Мысаев А.О. Соңғы элемент әдісімен құлыптамалы штифттерді математикалық модельдеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 101-115.

Введение

Внедрение и использование новых типов ортопедических конструкций предполагает решение сложных биомеханических, биофизических, технологических проблем [11]. Следует отметить, что при проведении клинических исследований требуется совокупность условий, таких как большая длительность эксперимента, повторяемость условий для установленного количества экспериментов, соблюдение всех клинико-биологических факторов и возможность статистической оценки полученных результатов. Соблюдение всех условий позволяет получить результаты с высокой степенью надежности и достоверности, совершенствовать конструкцию применяемых фиксаторов при повышении надежности и снижении их отрицательного воздействия на кровоснабжение [12]. Однако, данный вид исследований требует значительных материальных, финансовых и временных ресурсных затрат. Одним из решений указанной проблемы является применение современных методов исследований, таких как компьютерное моделирование.

В настоящее время с помощью компьютерного моделирования решают ряд специфических задач ортопедии, таких как расчет напряженно-деформированного состояния фиксатора, в результате которого получают данные высокой точности о надежности и эксплуатационных характеристиках конструкции, а также значительное сокращение ресурсозатрат и ошибок исследования [13].

Как показывает обзор литературных источников наиболее эффективным инструментом компьютерного моделирования

является имитационное моделирование на основе метода конечных элементов [13,5,4,8,14].

Сущность имитационного моделирования можно упрощенно описать следующим образом: на начальном этапе записываются все данные о сложной системе в доступной для компьютера форме. Сюда можно отнести системы уравнений, графики, законы теории вероятности. На следующем этапе задаются значения условий, к которым относят внешние и внутренние параметры системы. Затем мы воспроизводим на компьютере созданные события и оцениваем полученные результаты для выбора оптимального варианта.

Материалы и методы

В настоящей статье приводятся результаты математического моделирования прочности двух металлических конструкции без результатов их применения на пациентах. Поэтому мы не описываем клиническое исследование на пациентах, а рассматриваем математическую модель штифтов, описанную с помощью метода конечных элементов, и имитацию явлений, происходящих в этой системе с течением времени.

Прежде всего, необходимо установить критерии выбора средств ее изучения. В связи с чем, приведем классификацию существующих имитационных моделей по следующим признакам [1]:

1) Статистическая или динамическая? Статистическая имитационная модель – это система, в которой время не учитывается. Примерами статистической имитационной модели являются модели, созданные по методу Монте-Карло, основанном на моделировании случайных величин в определенном диапазоне. При построении

динамической имитационной модели, наоборот, время является важной переменной, например, отслеживание динамики частей сложной системы «штифт - голень».

2) Детерминированная или стохастическая? Имитационную модель, в которой отсутствуют случайные компоненты, называют детерминированной [9]. Например, в простейшем случае детерминированная модель по методу конечных элементов представляет собой систему из N элементов, характеризуемых законом распределения функций в пределах области отдельного элемента и не зависящим от распределения функций других элементов. Поведение системы задается системой дифференциальных уравнений. Далее полученная система дифференциальных уравнений решается численно, пошагово, то есть по известным параметрам для момента времени t рассчитываются параметры для момента времени $t + \Delta t$, где Δt – временной шаг, при этом фактически выполняя интегрирование по времени. В детерминированной модели результат можно получить лишь в том случае, когда известны все входные параметры. Многие системы моделируются с рядом случайных входных данных компонентов, в результате создается стохастическая имитационная модель. Стохастическая модель реализует метод Монте-Карло, в котором полученный результат случаен, и поэтому, он может рассматриваться лишь в качестве оценки реальных параметров модели.

3) Непрерывная или дискретная? Для начала определим, какие сложные системы относят к дискретным, а какие – к непрерывным. В дискретной системе переменные, описывающие состояние, в разные моменты времени меняются мгновенно. Соответственно, в непрерывной системе переменные меняются непрерывно во времени. Реальные системы редко являются только дискретными или только непрерывными. Дискретная и непрерывная модели определяются подобно описанным дискретной и непрерывной системам. Отметим, что дискретная модель не во всех случаях подходит для моделирования дискретной системы, и наоборот.

Необходимость использования дискретной или непрерывной модели определяется задачами исследования. Так, модель будет дискретной, если нам необходимо учесть характеристики и перемещение отдельных элементов. Однако, если элементы можно рассматривать в совокупности, то систему можно описать с помощью дифференциальных уравнений в непрерывной модели.

Таким образом, имитационные модели, которые реализованы в данной работе, являются дискретными, динамическими и детерминированными.

Описание математической модели

Перейдем к описанию математической модели напряженно-деформированного состояния штифта с использованием метода конечных элементов.

В практическом применении метод конечных элементов является численным методом решения прикладных задач. Суть метода заключается в следующем: в области определения искомой непрерывной величины, в нашем случае перемещения, фиксируют заданное количество точек, в которых значение перемещения принимается в качестве переменной, требующей определения. Затем область непрерывной величины разбивают на некоторое количество подобластей, называемых элементами, имеющими общие точки (узловые точки) и максимально близко повторяющими свойства области. Далее для каждого элемента аппроксимацией определяют полиномиальную функцию при условии непрерывности искомой величины по границам элементов. Затем по найденным значениям перемещения определяют деформацию, после чего находят напряжения [10]. Следует также отметить, что в основу метода конечных элементов положен физический принцип минимума полной потенциальной энергии, гласящий, что в положении равновесия полная потенциальная энергия системы минимальна [3].

С учетом вышесказанного, состояние в любой точке тела можно задать следующими величинами: линейной деформацией, угловой деформацией, касательным напряжением и нормальным напряжением.

Тогда тензор для напряженного состояния в некоторой точке тела запишем в виде:

$$\begin{pmatrix} \delta_{xx} & \tau_{xy} & \tau_{xz} \\ \tau_{yx} & \delta_{yy} & \tau_{yz} \\ \tau_{zx} & \tau_{zy} & \delta_{zz} \end{pmatrix}, \quad (1)$$

где σ – нормальное напряжение, Па;

τ – касательное напряжение, Па.

Для главных осей соотношение запишем в виде:

$$\begin{pmatrix} \delta_x & 0 & 0 \\ 0 & \delta_y & 0 \\ 0 & 0 & \delta_z \end{pmatrix}. \quad (2)$$

Аналогично, для деформированного состояния произвольной точки тела запишем:

$$\begin{pmatrix} \varepsilon_{xx} & \varepsilon_{xy} & \varepsilon_{xz} \\ \varepsilon_{yx} & \varepsilon_{yy} & \varepsilon_{yz} \\ \varepsilon_{zx} & \varepsilon_{zy} & \varepsilon_{zz} \end{pmatrix}, \quad (3)$$

где ε – линейная деформация, м;

Учтем, что угловые деформации γ , являющиеся малыми изменениями первоначальных прямых углов равны [7]:

$$\gamma_{xz} = \gamma_{zx} = 2\varepsilon_{xz}, \quad (4)$$

Тогда

$$\begin{pmatrix} \varepsilon_{xx} & \frac{1}{2}\gamma_{xy} & \frac{1}{2}\gamma_{xz} \\ \frac{1}{2}\gamma_{yx} & \varepsilon_{yy} & \frac{1}{2}\gamma_{yz} \\ \frac{1}{2}\gamma_{zx} & \varepsilon_{zy} & \frac{1}{2}\gamma_{zz} \end{pmatrix}. \quad (5)$$

Для положения равновесия запишем следующую систему уравнений [7]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \sigma_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{xy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{xz}}{\partial z} + f_x &= 0 \\ \frac{\partial \sigma_{yy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{yx}}{\partial x} + \frac{\partial \tau_{yz}}{\partial z} + f_y &= 0, \\ \frac{\partial \sigma_{zz}}{\partial z} + \frac{\partial \tau_{zy}}{\partial y} + \frac{\partial \tau_{zx}}{\partial x} + f_z &= 0 \end{aligned} \quad (6)$$

где f_x, f_y, f_z – проекции вектора внешних сил, действующих на выбранный элемент.

В случае упругих деформаций в изотропном теле, рассматриваемых в настоящей работе, применяют закон Гука и верны следующие соотношения [10]:

$$\begin{aligned} \varepsilon_{xx} &= \frac{\sigma_{xx}}{E} - \nu \frac{\sigma_{yy}}{E} - \nu \frac{\sigma_{zz}}{E} \\ \varepsilon_{yy} &= \frac{\sigma_{yy}}{E} - \nu \frac{\sigma_{zz}}{E} - \nu \frac{\sigma_{xx}}{E} \\ \varepsilon_{zz} &= \frac{\sigma_{zz}}{E} - \nu \frac{\sigma_{xx}}{E} - \nu \frac{\sigma_{yy}}{E}, \\ \gamma_{xy} &= \frac{\tau_{xy}}{G}, \\ \gamma_{yz} &= \frac{\tau_{yz}}{G} \\ \gamma_{zx} &= \frac{\tau_{zx}}{G} \end{aligned}, \quad (7)$$

где E – модуль упругости, Па;

G – модуль сдвига, Па;

ν – коэффициент Пуассона.

Учтем, что деформация связана с перемещением u следующим образом [10]:

$$\begin{aligned} \varepsilon_{xx} &= \frac{\partial u_{xx}}{\partial x} \\ \varepsilon_{yy} &= \frac{\partial u_{yy}}{\partial x} \\ \varepsilon_{zz} &= \frac{\partial u_{zz}}{\partial x} \\ \gamma_{xy} &= \frac{\partial u_{xx}}{\partial y} + \frac{\partial u_{yy}}{\partial x} \\ \gamma_{yz} &= \frac{\partial u_{yy}}{\partial z} + \frac{\partial u_{zz}}{\partial y} \\ \gamma_{zx} &= \frac{\partial u_{zz}}{\partial x} + \frac{\partial u_{xx}}{\partial z} \end{aligned} \tag{8}$$

Для решения систем уравнений (6) – (8) введем граничные условия. Для поверхностей, на которые не действуют силы, выполняется равенство [10]:

$$\sigma = \tau = 0. \tag{9}$$

Также при расчете будем учитывать, что для контактирующих поверхностей выполняется условие скольжения без трения и непрерывность нормальной составляющей вектора напряжений [10]

Таким образом, мы имеем 15 неизвестных, для нахождения которых необходимо решить системы уравнений (6) – (8) с учетом введенных граничных условий.

Моделирование напряженно-деформированного состояния штифта в программном комплексе SolidWorks

Прежде чем перейти непосредственно к созданию расчетной модели, опишем алгоритм проводимого нами моделирования.

На рисунке 1 приведена схема моделирования, кратко опишем каждый этап. На первом этапе определяем и выполняем геометрию модели: 2D или 3D модель. В зависимости от выбора геометрии проводим построение модели. Для нашего случая геометрия будет трехмерная. На втором этапе необходимо определить форму и размеры конечных элементов для наложения на модель расчетной сетки. На этапе задания механических и прочностных свойств будут указаны состав материала, его плотность, модуль упругости, температура системы во время эксперимента. Затем будут заданы значения и направления векторов действующей силы. Для нашей модели будет задана сила тяжести. После проведения расчета на этапе валидации модели полученные результаты будут сравниваться с

результатами лабораторных испытаний. В заключении будет проведен анализ результатов и выданы рекомендации по оптимизации системы.

Результаты и обсуждение

Перейдем к описанию модели, реализованной в программном комплексе SolidWorks. Выбор именно этого программного комплекса обусловлен рядом причин, а именно, возможностью создания отдельных деталей системы, широким выбором стандартных элементов, моделированием поверхностей, созданием вспомогательных плоскостей, эскизов и кривых, возможностью комплексной сборки отдельных элементов в единой геометрии, наличием модуля прочностного анализа COSMOSXpress, простотой интерфейса [2].

Для реализации геометрической модели были выбраны два вида штифтов. Конструкция и основные геометрические размеры первого исследуемого блокирующего штифта (образец 1) приведены в [6]. В качестве второго исследуемого штифта был выбран блокируемый интрамедуллярный стержень (образец 2) фирмы Chm (Польша) [5]. На рисунке 2 приведен внешний вид геометрической модели обоих штифтов после реализации в программном комплексе SolidWorks. Размеры конечно-элементной модели вводились в режиме создания эскиза, физико-механические свойства – в режиме симуляции (таблица 1). В качестве решателя применяли встроенную программу FFEPlus.



Рисунок 1. Схема проведения компьютерного моделирования.



Рисунок 2. 3D-модель штифта.

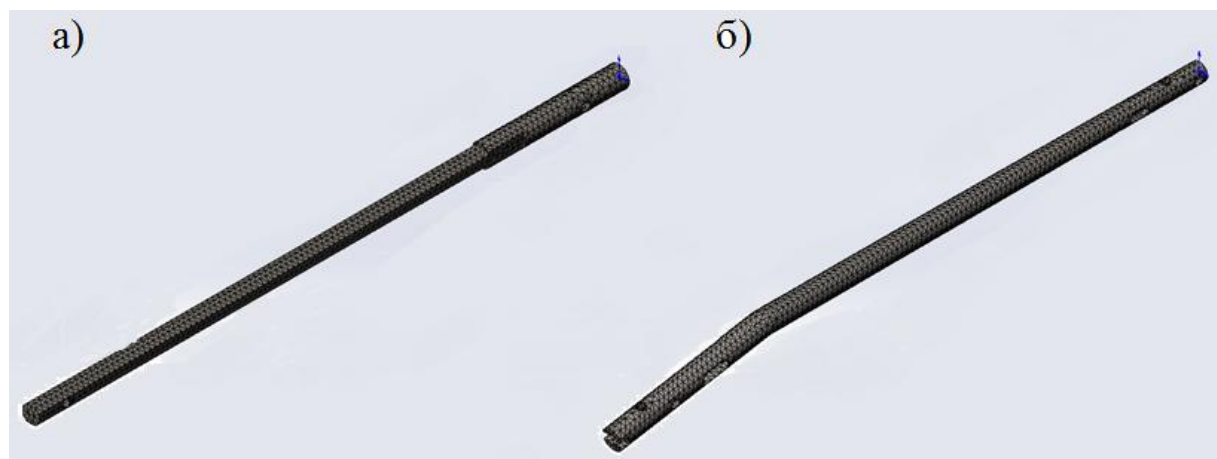
Таблица 1.

Входные параметры для расчета в SolidWorks Simulation.

Параметр	Значение	
	Образец 1	Образец 2
Тип материала	Сталь мартенситного класса 20X13 (зарубежный аналог X20Cr14 (Италия), 1.4021 (Германия))	Титановый сплав бета ковки Ti10V2Fe3Al
Плотность материала, кг/м ³	7700	4650
Предел текучести, Па	6·10 ⁺⁸	8,27·10 ⁺⁸
Предел прочности при растяжении, Па	7,5·10 ⁺⁸	1·10 ⁺⁹
Модуль упругости, Па	2,15·10 ⁺¹¹	1,1·10 ⁺¹¹
Коэффициент Пуассона	0,28	0,33
Модуль сдвига, Па	7,9·10 ⁺¹⁰	4,1·10 ⁺¹⁰
Коэффициент теплового расширения, К ⁻¹	1,1·10 ⁻⁵	1,1·10 ⁻⁵
Объем детали, м ³	2,65·10 ⁻⁵	2,09·10 ⁻⁵
Масса детали, кг	0,20	0,10
Начальная температура, К	298	298

Для обоих образцов была выбрана нагрузка равная 800 Н, что соответствовало среднему весу пациента около 80 кг. Верхнюю и нижнюю грань каждого образца жестко закрепляли, нагрузку, направленную по нормали, прилагали к верхней грани. Разбиение сетки проводили стандартной

процедурой, встроенной в программный пакет SolidWorks. На рисунке 3 приведен внешний вид образцов после процедуры формирования расчетной сетки. В таблице 2 приведены данные о параметрах полученной для каждого образца сетки.



а) образец 1,

б) образец 2

Рисунок 3. Внешний вид расчетной сетки.

Таблица 2..

Параметры расчетной сетки.

Параметр	Значение	
	Образец 1	Образец 2
Тип сетки	Сетка на твердом теле	
Размер элементов сетки, мм	2,983	2,755
Количество узлов	15603	16139
Количество элементов	9198	8427

На рисунках 4 – 9 представлены результаты проведенных расчетов. На рисунках 4 и 5 приведены распределения эквивалентных

напряжений. В таблице 3 приведены значения максимальных и минимальных значений напряжений для обоих образцов.



Рисунок 4. Распределение эквивалентных напряжений в образце 1.

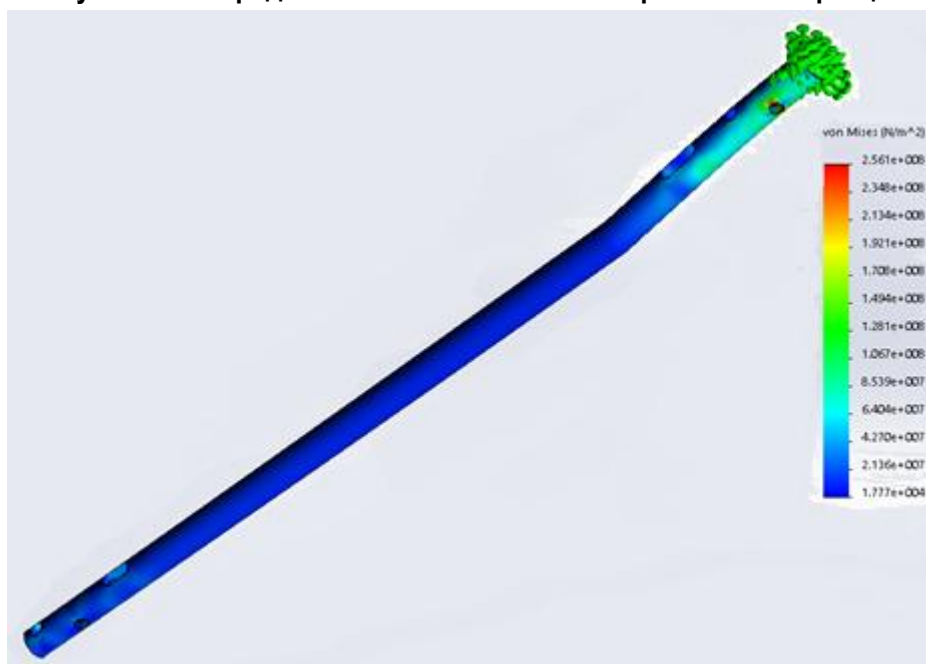


Рисунок 5. Распределение эквивалентных напряжений в образце 2.

Таблица 3.

Значения максимальных и минимальных эквивалентных напряжений в образцах.

Эквивалентное напряжение, Па	№ образца	
	1	2
Минимальное значение	8,005	17768,60
Максимальное значение	$3,703 \cdot 10^7$	$2,561 \cdot 10^8$

Из таблицы 3 видно, что минимальное значение напряжения в образце 1 в 2200 раз меньше, чем в образце 2. Максимальное значение напряжения в образце 1 в 14 раз меньше по сравнению со значением в образце 2.

Следует также отметить, что максимально значение напряжения в образце 1 в 16 раз

меньше значения предела текучести. В образце 2, при аналогичном сравнении, получаем максимальное напряжение в 3,2 раза меньше предела текучести. Таким образом, образец 1 обладает значительным запасом прочности, что позволяет использовать его при больших

нагрузках и, соответственно, применять для пациентов с большей массой тела.

Анализ характера распределения в обоих образцах показывает различия. Так, в образце 1 верхняя часть испытывает минимальные напряжения, а нижние составные части нагружены немного больше, однако распределение напряжения по всей их длине равномерное и на порядок ниже, чем в образце 2. Максимальное напряжение приходится на нижнюю часть в месте крепления штифта блокирующим винтом. Такое распределение напряжений и их невысокие значения, по нашему мнению, связаны с особенностью составной конструкции образца 1. При установке штифта нагрузка распределяется равномерно между

двумя частями штифта, которые плотно фиксируются по всей длине костномозгового канала. Все указанное приводит к положительному эффекту, заключающемуся в снижении отрицательного влияния на кровоснабжение тканей и снижении нагрузки.

В образце 2, наоборот, менее всего нагружена нижняя часть, а на верхнюю часть приходится большая нагрузка. Следует отметить, что места крепления в образце 2 и прилежащие к ним области испытывают достаточно высокие напряжения. Такое распределение напряжений может отрицательно влиять на кровообращение и соединительные ткани в месте контакта.

На рисунках 6 и 7 приведены распределения результирующих перемещений.

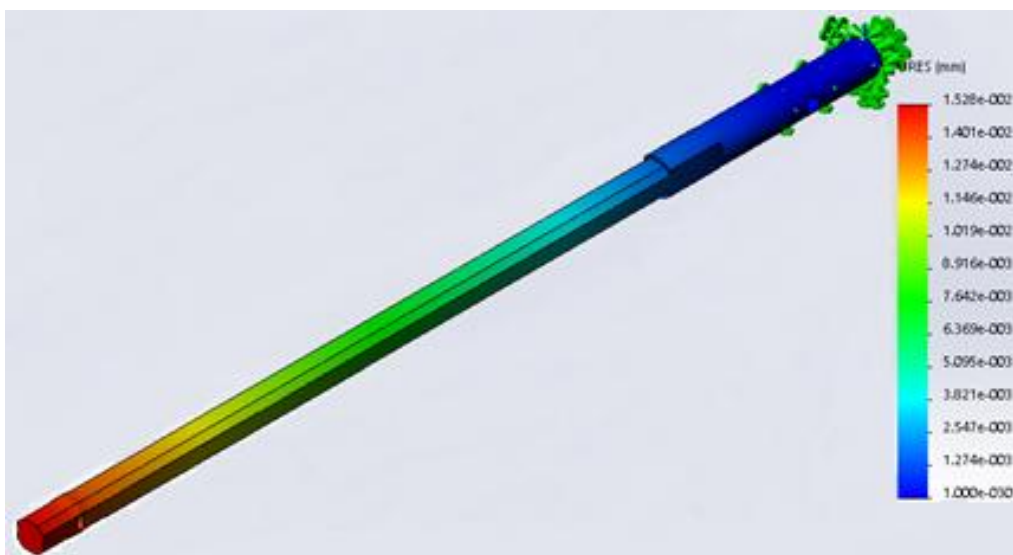


Рисунок 6. Распределение результирующих перемещений в образце 1.

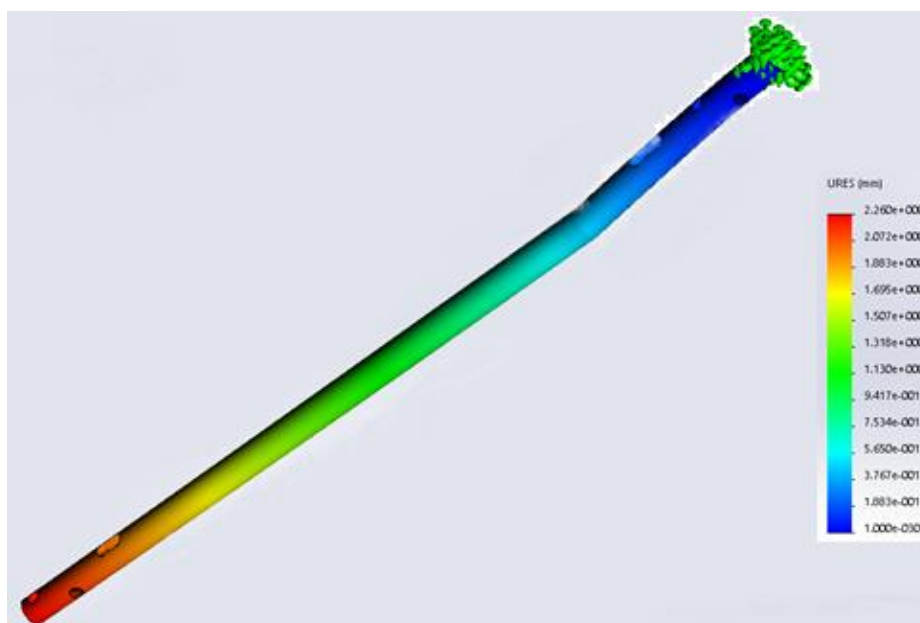


Рисунок 7. Распределение результирующих перемещений в образце 2.

Максимальное результирующее перемещение для образца 1 составляет 0,015 мм, для образца 2 – 2,26 мм. Таким образом, перемещения образца 1 при

указанной нагрузке практически не происходит.

На рисунках 8 и 9 приведены распределения эквивалентных деформаций.



Рисунок 8. Распределение эквивалентных деформаций в образце 1.

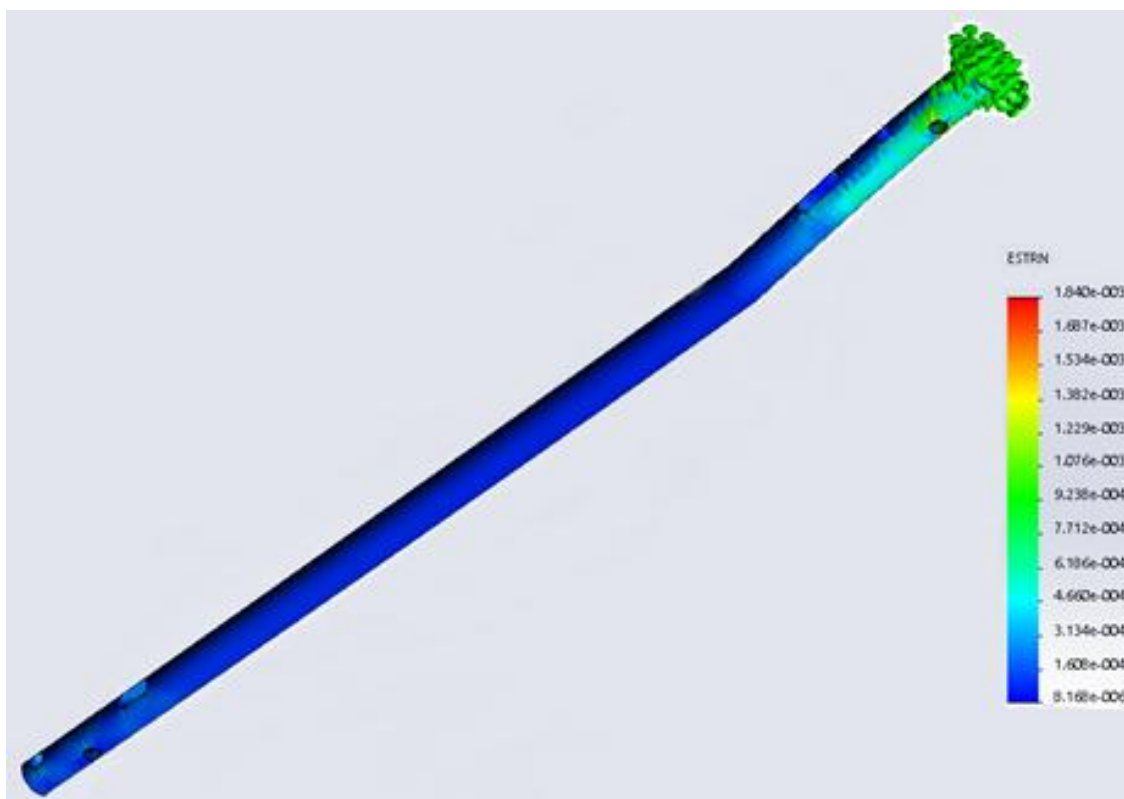


Рисунок 9. Распределение эквивалентных деформаций в образце 2.

В таблице 4 приведены значения максимальных и минимальных значений деформации для обоих образцов.

Таблица 4.

Значения максимальной и минимальной эквивалентных деформации в образцах.

Эквивалентная деформация, мм	№ образца	
	1	2
Минимальное значение	$1,532 \cdot 10^{-9}$	$8,168 \cdot 10^{-6}$
Максимальное значение	0,0001	0,0018

Из таблицы 4 видно, что в образце 1 минимальное значение деформации в 5330 раз меньше, чем в образце 2. Для максимальных значений отношение деформации образца 2 к деформации в образце 1 равно 18.

Таким образом, образец 1 на несколько порядков прочнее и обладает повышенными эксплуатационными характеристиками по сравнению с образцом 2.

Выводы

В результате применения имитационного моделирования методом конечных элементов:

Обнаружено, что эластичный блокирующий штифт обладает повышенными прочностными и эксплуатационными характеристиками по сравнению с блокируемым интрамедуллярным стержнем фирмы Chm.

Установлено, что особенности составной конструкции предлагаемого блокирующего штифта положительно влияют на надежность устанавливаемого фиксатора и позволяют значительно снизить отрицательное воздействие на кровоснабжение.

Лечение диафизарных переломов большеберцовой кости эластичным блокируемым штифтом может быть рекомендовано для широкого применения.

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Финансовой поддержки со стороны компании производителя штифтов ChM и от других компаний авторы не получали.

Работа выполнялась в рамках научного исследования PhD докторанта Е.Н. Токтарова на кафедре травматологии и ортопедии Государственного медицинского университета г. Семей.

Литература:

1. Аверилл М. Лоу, В.Дэвид Кельтон Имитационное моделирование – СС. 3-е издание.– СПб.: Питер. 2004. 847 с.
 2. Алямовский А.А. Инженерный анализ методом конечных элементов.– М.:

SolidWorks/COSMOSWorks. ДМК Пресс, 2004. 432 с.

3. Берлин А.А., Балабаев Н.К. Имитация свойств твердых и жидких тел методами компьютерного моделирования // Соросовский образовательный журнал. 1997. № 11. С. 85-92.

4. Бушманов А.В., Еремин Е.Л. Методика имитационного моделирования механического поведения фиксирующих устройств в травматологии // Вестник ТОГУ. 2009. № 4 (15). С. 61-70.

5. Верховодов А.Ю., Иванов Д.В. Применение метода конечных элементов для сравнительной оценки стабильности остеосинтеза оскольчатых диафизарных переломов костей голени блокируемыми интрамедуллярными стержнями и аппаратами наружной фиксации // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 4. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=6905>

6. Жанаспаев М.А., Мысаев А.О., Бахтыбаев Д.Т., Зейнеев Р.Т., Сурков С.В., Токтаров Е.Н. Евразийский патент на изобретение №020632 «Эластичный штифт для блокирующего остеосинтеза перелома длинной трубчатой кости» от 30.12.2014 г.

7. Князева А.Г. Теплофизические основы современных методов металлообработки: пособие для подготовки курсовых проектов по курсу лекций <portal.tpu.ru:7777/SHARED/a/AGKNYAZEVA/pre-dmet/Tab2/posobie.pdf>

8. Левадный Е.В., Дзюба А.П. Конечноэлементное моделирование состояния бедренной кости при переломах проксимального отдела, фиксируемого различными конструкциями // Проблеми обчислювальної механіки і міцності конструкцій. 2014. Вып. 23. С. 85-95.

9. Марченко В.М., Можей Н.П., Шинкевич Е.А. Эконометрика и экономико-математические методы и модели. В 2 ч. Ч. 2. Учеб. пособие для студентов учреждений

высшего образования по экономическим специальностям.– Минск: БГТУ, 2012.– 214 с.

10. Никифоров Р.Р., Куценко С.Н., Костандов Ю.А. и др. Механико-математическая модель системы металлоостеосинтеза и расчет ее напряженно-деформированного состояния // Травма. 2013. Т.14. № 13. С. 43-51.

11. Рубникович С.П., Наумович С.А. Методы определения напряженно-деформационного состояния твердых тканей зубов и ортопедических конструкций // Медицинский журнал. 2008. № 1. <https://medmag.bsmu.by/category23/article1093/>

12. Ситник А.А., Ковеня А.С., Ковеня Т.А., Чернышев Д.А. Моделирование напряженно-деформированного состояния системы «большеберцовая кость – фиксатор» // Механика машин, механизмов и материалов. 2012. № 1 (18). С. 90-95.

13. Ямщиков О.Н. Компьютерное моделирование в травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Вестник ТГУ. 2014. Т.19, вып.6. С. 1974-1979.

14. Duan Y., Wang H.H., Jin A.M. et al. Finite element analysis of posterior cervical fixation // Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2015. Vol.101. PP. 23–29.

References:

1. Averill M. Lou, V.Devid Kell'ton Imitatsionnoye modelirovaniye [Simulation modeling CS]. 3-ye izdaniye.– SPb. [3rd edition .- SPb].: Piter. 2004. 847 p.

2. Alyamovskiy A.A. *Inzhenernyy analiz metodom konechnykh elementov.* – M. SolidWorks / COSMOSWorks.- Moscow: DMK Press. DMK Press, 2004. 432 p.

3. Berlin A.A., Balabayev N.K. Imitatsiya svoystv tverdykh i zhidkikh tel metodami komp'yuternogo modelirovaniya [Simulation of the properties of solid and liquid bodies using computer simulation methods]. Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal [Soros Educational Journal]. 1997. № 11.pp. 85-92.

4. Bushmanov A.V., Yeremin Ye.L. Metodika imitatsionnogo modelirovaniya mekhanicheskogo povedeniya fiksiruyushchikh ustroystv v travmatologii [The method of simulation simulation of the mechanical behavior of fixing devices in traumatology]. *Vestnik TOGU* [Bulletin

of the Tajik State University]. 2009. № 4 (15). pp. 61-70.

5. Verkhovodov A.YU., Ivanov D.V. Primneniye metoda konechnykh elementov dlya sravnitel'noy otsenki stabil'nosti osteosinteza oskol'chatykh diafizarnykh perelomov kostey goleni blokiruyemyimi intramedullyarnymi sterzhnyami i apparatami naruzhnoy fiksatsii [The application of the finite element method for a comparative evaluation of the stability of osteosynthesis of comminuted diaphyseal fractures of the shin bones with blocked intramedullary rods and external fixation apparatuses]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2012. № 4. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=6905> [in Russian]

6. Zhanaspayev M.A., Myssayev A.O., Bakhtybayev D.T., Zeyneyev R.T., Surkov S.V., Toktarov Ye.N. *Yevraziyskiy patent na izobreteniyе №020632 «Elastichnyy shtift dlya blokiryuyushchego osteosinteza pereloma dlinnoy trubchatoy kosti»* [Eurasian patent for invention №020632 «Elastic pin for blocking osteosynthesis of a fracture of a long tubular bone». 30.12.2014 g.

7. Knyazeva A.G. *Teplofizicheskiye osnovy sovremennykh metodov metalloobrabotki. Posobiye dlya podgotovki kursovykh proyektov po kursu lektsiy* [Thermophysical fundamentals of modern metal working methods. A manual for preparing course projects on the course of lectures].

<portal.tpu.ru:7777/SHARED/a/AGKNYAZEVA/pre-dmet/Tab2/posobie.pdf>

8. Levadnyy Ye.V., Dzyuba A.P. Konechnoelementnoye modelirovaniye sostoyaniya bedrennoy kosti pri perelomakh proksimal'nogo otdela, fiksiruyemogo razlichnymi konstruksiyami [Finite element simulation of the condition of the femur with fractures of the proximal part, fixed by various constructs]. *Problemi obchislyval'noi mekhaniki i mitsnosti konstruksiy* [Problems of the Calculation of Mechanisms and Design]. 2014. Vyp. 23. pp. 85-95.

9. Marchenko V.M., Mozhey N.P., Shinkevich Ye.A. *Ekonometrika i ekonomiko-matematicheskiye metody i modeli. V 2 ch. CH. 2* [Econometrics and economic-mathematical methods and models. In 2 hours Part 2].– Минск: BGTU, 2012.– 214 pp.

10. Nikiforov R.R., Kutsenko S.N., Kostandov YU.A. i dr. Mekhaniko-matematicheskaya model' sistemy metalloosteosinteza i raschet yeye napryazhenno-deformirovannogo sostoyaniya [A mechanic-mathematical model of the system of metal-osteosynthesis and calculation of its stress-strain state]. *Travma*. 2013. T.14. № 13.pp. 43-51.

11. Rubnikov S.P., Naumovich S.A. Metody opredeleniya napryazhenno-deformatsionnogo sostoyaniya tverdykh tkanei zubov i ortopedicheskikh konstruksii [Methods for determining the stress-strain state of hard tissues of teeth and orthopedic structures]. *Meditsinskii zhurnal* [Medical Journal]. 2008. № 1. <https://medmag.bsmu.by/category23/article1093/> [in Russian]

12. Sitnik A.A., Kovenya A.S., Kovenya T.A., Chernyshev D.A. Modelirovanie napryazhenno-

deformirovannogo sostoyaniya sistemy «bol'shebertsovaya kost' – fiksator» [Modeling of the stress-strain state of the system "tibia-fixator"]. *Mekhanika mashin, mekhanizmov i materialov* [Mechanics of machines, mechanisms and materials]. 2012. № 1 (18). pp. 90-95. [in Russian]

13. Yamshchikov O.N. Komp'yuternoye modelirovaniye v travmatologii i ortopedii (obzor literatury) [Computer modeling in traumatology and orthopedics (review of the literature)]. *Vestnik TGU* [Vestnik TSU]. 2014. T.19, vyp.6. pp. 1974-1979. [in Russian]

14. Duan Y., Wang H.H., Jin A.M. et al. Finite element analysis of posterior cervical fixation. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2015. Vol.101. PP. 23–29.

Контактная информация:

Мысаев Аян Оралханович - доктор PhD, ассоциированный профессор, заведующий кафедры общественного здравоохранения Государственного медицинского университета г. Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400 Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая, 103, Государственный медицинский университет г. Семей, кафедра общественного здравоохранения.

E-mail: amyssaev@mail.ru

Телефон: +7 (7222) 56 97 55, сот: +7 707 662 16 63

Получена: 12 декабря 2017 / Принята: 21 декабря 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 616.24-002.5-615.015.8-071

К ВОПРОСУ О МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА И ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

¹ **Дина Д. Чункаева**, <https://orcid.org/0000-0003-2466-9860>

¹ **Анаркуль А. Мансурова**, <https://orcid.org/0000-0003-0017-2921>

¹ **Кафедра детских инфекционных болезней и фтизиатрии, Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Республика Казахстан**

Введение: Основной доказательной базой диагностики туберкулеза и лекарственной устойчивости является микробиологическая диагностика. В условиях растущей угрозы туберкулеза с множественной / широкой лекарственной устойчивостью одним из ключевых аспектов противотуберкулезной работы является правильный выбор быстрых и надежных методов диагностики.

Цель исследования: анализ литературы о текущем состоянии микробиологической диагностики туберкулеза, в том числе с лекарственной устойчивостью в Казахстане и некоторых зарубежных странах.

Стратегия поиска: проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka). Глубина поиска 10 лет (2007-2017). Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры. Критерии исключения: резюме докладов, газетные публикации и личные сообщения. Были найдены 149 публикаций по данной теме, из них 55 отвечали цели нашего исследования.

Результаты: В последние годы в диагностике туберкулеза были совершены важные прорывы. Современные методы, имеющиеся сегодня в распоряжении лабораторий, позволяют с большой вероятностью подтвердить туберкулезную этиологию заболевания и определить лекарственную устойчивость возбудителя. Вместе с тем, в настоящее время ни один диагностический тест не удовлетворяет всем требованиям «быстрого», «недорогого» и «простого» исследования.

Выводы: Необходимо дальнейшее внедрение молекулярно-генетических методов и исследование рынка новых технологий по диагностике туберкулеза и лекарственной устойчивости, опираясь на качество, доступность и экономическую эффективность затрат.

Ключевые слова: *диагностические тесты на туберкулез, туберкулез с множественной / широкой лекарственной устойчивостью.*

Summary

TO THE QUESTION OF MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS AND DRUG RESISTANCE. LITERATURE REVIEW.

¹ **Dina D. Chunkayeva**, <https://orcid.org/0000-0003-2466-9860>

¹ **Anargul A. Mansurova**, <https://orcid.org/0000-0003-0017-2921>

¹ **The Department of children's infectious diseases and phtysiatry, State Medical University, Semey city, Semey, Kazakhstan**

Introduction: The main evidential base of diagnosis of tuberculosis and drug resistance is microbiological diagnostics. In the conditions of the growing threat of tuberculosis with multiple/wide drug resistance one of key aspects of anti-tuberculosis work is the right choice of fast and reliable diagnostic methods.

Research aim: the analysis of literature on current state of microbiological diagnosis of tuberculosis, including with drug resistance in Kazakhstan and some foreign countries

Research strategy: it was carried out the search of scientific publications in databases of evidential medicine (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate) and in the electronic scientific libraries (CyberLeninka). The depth of search is 10 years (2007-2017). The inclusion criteria were: reports on randomized and cohort studies conducted on large populations; Meta-analyzes and systematic reviews. The summary of reports, newspaper publications and personal messages became criteria of an exception. 149 publications on this subject have been found, 55 of them answered to the purposes of our research.

Results: In recent years in diagnosis of tuberculosis important breaks have been made. The modern methods which are available today at laboratories allow to confirm a tuberculosis etiology of a disease with high probability and to define drug resistance of the microorganism. At the same time, nowadays there is no diagnostic test that meets all requirements of a "fast", "inexpensive" and "simple".

Conclusions: Further introduction of molecular-genetic methods and a research of the new technologies market for diagnosis of tuberculosis and drug resistance is necessary, relying on quality, availability and economic efficiency of expenses.

Keywords: *diagnostic tests on tuberculosis, tuberculosis with multiple/wide drug resistance.*

Түйіндеме

ТУБЕРКУЛЕЗ ЖӘНЕ ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІЛІКТІҢ МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ ДИАГНОСТИКАСЫ БОЙЫНША СҰРАҚТАР. ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ.

¹ **Дина Д. Чункаева**, <https://orcid.org/0000-0003-2466-9860>

¹ **Анаркуль А. Мансурова**, <https://orcid.org/0000-0003-0017-2921>

¹ Балалардың инфекциялық аурулары және фтизиатрия кафедрасы,
Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе: туберкулез бен дәрілік төзімділіктің негізгі дәлелденген диагностикалық базасы микробиологиялық диагностика болып табылады. Туберкулездің көптеген/көң дәрілік төзімді түрлерінің көбеюі қауіпті жағдай болғандықтан, туберкулезге қарсы жұмыстың маңызды аспектілерінің бірі, тез және сенімді диагностикалық әдістерді дұрыс таңдау.

Зерттеу мақсаты: Қазақстанда және кейбір шетелдерінде туберкулездің микробиологиялық диагностикасының ағымдағы жағдайы сонымен қатар дәрілік төзімділік жайлы әдебиеттердің анализін жүргізу.

Іздеу стратегиясы: Дәлелді медицина деректер базасында (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate) және электрондық ғылыми кітапханаларда (CyberLeninka) ғылыми басылымдарды іздестіру жүргізілді. Іздеу тереңдігі 10 жыл (2007-2017). Әдебиетті қосу критерийлері: үлкен популяцияларда жүргізілген, рандомизирленген мен когортты зерттеулер туралы есептер; жүйелі шолулар мен мета-анализдері кіргізілді. Шығару критерийлері болып, есеп беру резюмесі, газет басылымдары және жеке хабарламалар жиынтығы болды. Осы тақырып бойынша 149 басылым табылды, оның ішінде 55 біздің зерттеулеріміздің мақсаты болды.

Нәтижелер: Соңғы жылдары туберкулезді диагностикалауда елеулі серпілістер болды. Зертханалардың иелігіндегі заманауи әдістер жоғары ықтималдықпен туберкулез қоздырғышын растауға және қоздырғыштың дәріге төзімділігін анықтауға мүмкіндік береді.

Сонмен қатар қазіргі кезде ешқандай диагностикалық тест “төз”, “арзан” және “қарапайым” зерттеудің барлық талаптарын қанағаттандыра алмайды.

Қорытынды: Шығындардың экономикалық эффективтілігіне, қол жетімділігіне, сапасына сүйене отырып, бұдан әрі молекулярлы-генетикалық әдістер мен зерттеулердің жаңа технологияларды енгізу арқылы туберкулезді және дәріге төзімділікті анықтау.

Негізгі сөздер: туберкулезге диагностикалық тесттер, көптеген/кең дәріге төзімділік.

Библиографическая ссылка:

Чункаева Д.Д., Мансурова А.А. К вопросу о микробиологической диагностике туберкулеза и лекарственной устойчивости. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2017. №6. С. 116-130.

Chunkayeva D.D., Mansurova A.A. To the question of microbiological diagnosis of tuberculosis and drug resistance. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 116-130.

Чункаева Д.Д., Мансурова А.А. Туберкулез және дәріге төзімділіктің микробиологиялық диагностикасы бойынша сұрақтар. Әдебиеттерді шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 116-130.

Введение. Лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУТБ) продолжает оставаться одной из актуальных проблем практического здравоохранения во всем мире [21;29;49]. Ежегодно в мире регистрируется полмиллиона новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУТБ) [38]. По официальным данным, средняя предполагаемая распространенность первичного МЛУТБ в мире составляет 3,7% (колебания от 2,1% до 5,2%), а в 27 странах, в том числе странах бывшего Советского Союза, данный показатель превышает 6,5% - крайнюю пороговую величину. Среди ранее леченных больных предполагаемая распространенность МЛУТБ составляет в среднем 20% (колебания от 13% до 26%). В действительности же число таких больных может быть выше указанных величин в два или три раза. В Казахстане, за последние 10 лет, показатель первичной МЛУ увеличился почти в 2 раза и в 2015 г. составил 24,6%. Уровень МЛУ среди ранее леченных больных возрос на 7,2% и в 2015 г. составил 41,9% [39].

Настоящий период также характеризуется ростом числа больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУТБ). На сегодня 100 стран сообщили о взятии на учет случаев ШЛУТБ, являющегося наиболее тяжелой и приводящей к летальному исходу формой заболевания [10]. Последние данные свидетельствуют о высокой распространенности ШЛУТБ среди больных с МЛУТБ в Грузии (20,0%), Казахстане (22,7%),

Латвии (21,7%), Литве (24,8%) и Таджикистане (21,0%), при средних значениях 9,6% [44; 45].

У данного контингента больных современная противотуберкулезная химиотерапия является малоэффективной и нередко бесперспективной из-за лекарственной устойчивости [51]. Так, показатель успешного лечения больных когорты 2013г. составил 52% среди МЛУТБ и 28% среди ШЛУТБ [55].

Вместе с тем, по данным Глобального отчета ВОЗ в 2012г. немногим более 50% стран сообщили результаты теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к препаратам первого ряда, и охват тестированием оставался низким. В мире только 5% новых больных туберкулезом с бактериовыделением и 9% больных, взятых на повторное лечение, были обследованы с целью выявления МЛУТБ. Среди пациентов с подтвержденным диагнозом МЛУТБ определение лекарственной чувствительности к фторхинолонам и инъекционным препаратам проводилось в 23% случаев. В 2015г. из 3,4 млн. бактериологически подтвержденных новых и ранее пролеченных больных туберкулезом, которые были заявлены во всем мире, тестированию на чувствительность к рифампицину подверглись 30%, причем охват новых больных составил 24%, а ранее пролеченных - 53% [40]. В Казахстане из-за низкого показателя всеваемости (49,1%) охват ТЛЧ от общего количества случаев легочного туберкулеза составил среди новых случаев 42,7%, среди ранее леченых случаев - 58,6%.

В сложившейся ситуации особую актуальность приобретает лабораторная диагностика туберкулеза и лекарственной устойчивости как один из важнейших факторов, определяющих успешность противотуберкулезной программы.

Цель: анализ литературы о текущем состоянии микробиологической диагностики туберкулеза, в том числе с лекарственной устойчивостью в Казахстане и некоторых зарубежных странах.

Стратегия поиска: проведен поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, ResearchGate) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka). Глубина поиска 10 лет (2007-2017). Критерии включения: отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; мета-анализы и систематические обзоры. Критериями исключения стали резюме докладов, газетные публикации и личные сообщения. Были найдены 149 публикаций по данной теме, из них 55 отвечали цели нашего исследования.

Результаты. Этиологическая диагностика туберкулеза с позиций доказательной медицины основывается на методах лабораторной диагностики, направленных на подтверждение наличия возбудителя в диагностическом материале (*Mycobacterium tuberculosis*, МБТ) и определение его характеристики (в первую очередь исключение/подтверждение лекарственной устойчивости). Для этой цели существуют десятки диагностических тестов, которые соответствуют концепции «увидеть микроорганизм, вырастить микроорганизм, размножить микроорганизм» [6]. В зарубежных публикациях перечень исследований сгруппирован по «статусу» следующим образом:

1 - технологии на начальном этапе разработки;

2 - прошли оценку ВОЗ, но не получили одобрения из-за недостаточной доказательной базы;

3 - имеются на рынке, но доказательства эффективной работы еще не представлены в ВОЗ для оценки;

4 - прошли оценку ВОЗ, но не рекомендованы к применению;

5 - технологии, рекомендованные ВОЗ [13; 52].

В Казахстане для диагностики туберкулеза применяются как классические методы, которые непрерывно совершенствуются, так и последние достижения на основе генодиагностики МБТ. Это стало возможным с июля 2011г. после подписания меморандума о договоренности между МЗ РК, ВОЗ и партнерами для участия в проекте по внедрению лабораторных методов быстрой диагностики туберкулеза в пилотных учреждениях с последующим расширением доступа в регионах.

Микроскопическое исследование препаратов патологического материала

Методика микроскопии для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) остается одинаковой как при выявлении лекарственно-устойчивых, так и лекарственно-чувствительных *M.tuberculosis*. Основное предназначение микроскопии при лекарственно-устойчивом туберкулезе ограничивается определением степени инфекционной опасности пациента, ориентированием на использование различных методов посева и тестированием лекарственной чувствительности (ТЛЧ), а также подтверждением того обстоятельства, что микробы, выросшие на питательной среде, являются действительно микобактериями, а не контаминантами [11].

Исследование осуществляется с помощью световой микроскопии мазков, окрашенных по методике Циля-Нельсена (ЦН), или люминесцентной микроскопии с окраской флюорохромными красителями. Клеточная стенка возбудителя туберкулеза характеризуется высоким содержанием липидов, и для визуализации данного микроорганизма под микроскопом выполняется окрашивание. Немецкий бактериолог Франц Циль создал в 1882г. карболфуксиновый краситель, а в 1883г. совместно с патологом Фридрихом Нельсеном разработал метод окраски, который используется для идентификации КУМ.

В 1930-х годах была впервые использована люминесцентная микроскопия, основанная на проникновении в микробную клетку красителя аурамина или родамина. Метод не получил

широкого распространения из-за высокой стоимости люминесцентных микроскопов, значительного энергопотребления, необходимости использования оборудования только в темном помещении [12].

В 2010г. ВОЗ рекомендовала более совершенный метод люминесцентной микроскопии мокроты с использованием LED (light emission diode) нанотехнологий. Замена обычных ксеноновых и ртутных ламп светодиодами в корне изменили ее технические возможности и позволили снизить затраты энергии и стоимость оборудования, применять микроскопы без стационарного источника питания [41].

Следует отметить, что диагностическая чувствительность микроскопии с окраской люминесцентными красителями в среднем на 10% выше, чем микроскопии с окраской по ЦН. При люминесцентной микроскопии в сравнении с традиционной за рабочий день можно исследовать в 3 раза больше мазков (60-80 против 20-25), что особенно актуально в условиях высокой нагрузки на лабораторию. Комфортность исследования выше из-за резкости и контрастности микроскопической картины. Для глаза исследователя сложнее обнаружить красные микобактерии на ярко-голубом фоне клеточного детрита при окраске по ЦН. При люминесцентной микроскопии значительно легче выявить флуоресцирующие ярко-желтые микобактерии на темном фоне. Это достоинство метода делает его особенно ценным при исследовании материала с скудным содержанием микобактерий туберкулеза [28].

Таким образом, микроскопия методом ЦН является одним из базисных методов, подтверждающих диагноз, и успешно применяется уже более 100 лет из-за сравнительной простоты, доступности, дешевизны, оставаясь самым широко-доступным методом во всем мире. Обладает высокой специфичностью (89-100%), около 97% положительных результатов однозначно подтверждаются результатами посева [15]. □

Вместе с тем, метод характеризуется большим количеством ограничений. По определению, для этого исследования требуется мокрота, сбор которой является сложной процедурой у детей и не подходит в

качестве образца для диагностики внелегочного туберкулеза [2]. На практике возможность положительных ответов микроскопии мазка имеется при содержании около 10000 КУМ в 1 мл мокроты. Для повышения чувствительности метода необходимо дополнительно использовать методики обогащения материала - флотация, седиментация [27]. Микроскопия не позволяет дифференцировать видовую принадлежность МБТ, а также лекарственно-чувствительный туберкулез от лекарственно-устойчивого [33].

Культуральное исследование биоматериала

Культуральные методы исследования, или методы посева, основываются на выращивании микобактерий, содержащихся в диагностическом материале, на искусственных средах. В случае МБТ эти методы нашли применение еще в первой половине XX века. Для культивирования МБТ из диагностического материала используют 3 основных вида питательных сред: плотные питательные среды на яичной основе, среды на основе агара, а также жидкие питательные среды.

Классической стандартной средой для первичного выделения возбудителя туберкулёза по рекомендации ВОЗ является яичная среда Левенштейна-Йенсена (ЛИ). Она была разработана австрийским бактериологом E. Lowenstein, в последующем модифицирована датским бактериологом K. Jensen. Микобактерии туберкулеза очень требовательны к составу питательной среды и для нормального развития нуждаются в глутаминовой и особенно аспарагиновой кислоте, глицерине (источнике углеводов), микроэлементах. Стимулятором роста является лецитин, содержащийся в больших количествах в яичном желтке. Посевы выдерживают в термостате при 37°C в течение 10-12 недель при регулярном еженедельном просмотре. Вирулентные культуры МБТ растут на плотных питательных средах в виде R-колоний (шероховатых) различной величины. Колонии чаще сухие, морщинистые, цвета слоновой кости, иногда с розоватым или желтоватым оттенком. Гладкие колонии (S-формы) характерны для микобактерий бычьего типа, которые в последние годы встречаются крайне редко.

С целью запуска иных путей синтеза аминокислот возбудителя применяют один вариант яичной среды - Финн-II. В отличие от среды ЛИ для ускорения роста микобактерий L-аспарагин заменяют глутаматом натрия. При этом несколько повышается не только скорость культивирования, но и на 6-8% частота выделения микобактерий [22].

Многочисленными исследованиями доказано, что для получения положительных результатов бактериологическим методом достаточно содержание в 1 мл исследуемого материала от 20 до 100 жизнеспособных микробных клеток. По сравнению с микроскопией посева выявляют на 30-50% больше случаев и позволяют непосредственно получить изоляты для ТЛЧ. Серьезным недостатком является длительность культивирования МБТ, которая в среднем составляет почти два месяца. Это создает значительные сложности для своевременного подтверждения диагноза и начала адекватной химиотерапии [3]. Кроме того, продолжительность роста ограничивает диагностические возможности клиницистов, МБТ выявляются лишь в 52-65% случаев туберкулеза легких, а в клинике внелегочного туберкулеза удельный вес их выявления еще ниже [8;19].

В последние годы предложены питательные среды на агаровой основе с различными ростовыми добавками и применением специальной газовой смеси. Для получения роста на этих средах при культивировании создают атмосферу с повышенным содержанием углекислого газа (4-7%). С этой целью используют специальные CO₂-инкубаторы [18]. Однако наибольшее развитие получили автоматизированные системы культивирования МБТ, основанные на применении жидких питательных сред: BACTEC MGIT-960 (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD), VersaTREK Myco (Trek Diagnostic Systems, Westlake, OH), BacT/Alert 3D (bioMérieux, Durham, NC) [9; 53].

Прибор BACTEC MGIT-960 - это лабораторный анализатор из трех секций вместимостью 960 пробирок. В течение года объем возможных исследований составляет 8 тыс. образцов диагностического материала. Вес прибора 351 кг, габариты относительно небольшие (92*135*85 см). Для выделения

возбудителя осуществляется постоянный компьютерный мониторинг состояния бактериальной популяции. Пробирка MGIT (Mycobacterial Growth Indicator Tube) с обогащенной жидкой питательной средой Middlebrook 7H9 является основным компонентом системы. На дне пробирки под силиконом имеется флюоресцентный индикатор роста, который реагирует на концентрацию кислорода. При высоком содержании кислорода свечение флюоресцентного компонента отсутствует, но появляется при поглощении кислорода из среды растущими и активно дышащими микроорганизмами. Технология MGIT предполагает ультрафиолетовое тестирование индикаторных пробирок с диагностическим материалом при помощи встроенного компьютера каждые 60 минут. На жидко-кристаллическом дисплее специальные индикаторы высвечивают информацию о наличии положительных и отрицательных посевов. Если количество живых микробов достигло 100 тыс. на 1 мл среды, то прибор BACTEC MGIT-960 оценивает пробирку как позитивную. Результат фиксируется в специальных единицах роста GU (Growth Unit).

Авторы публикаций по изучению эффективности данной системы отмечают значительную минимизацию влияния «человеческого фактора» в технологический процесс и повышение скорости диагностики от 28-42 до 10-21 дней [20]. Благодаря использованию автоматизированной системы BACTEC-960 удалось чаще выделять культуру МБТ по сравнению с плотными средами ЛИ в среднем на 16% из положительных и на 4,5% из отрицательных по мазку образцов диагностического материала [47]. Но, так как реагенты и расходные материалы для исследования изготавливаются и поставляются единственным производителем в мире, себестоимость анализов остается высокой. А также при проведении посевов на жидкие среды по сравнению с плотными контаминация выше (7-8% и 3-5% соответственно) [7].

В целом большой опыт применения культуральных исследований в Казахстане и за рубежом показал, что метод является трудоемким, требует значительных капиталовложений, наличия высококвалифицирован-

ного персонала, помещений и материально-технической базы для приготовления питательных сред, обработки образцов и культивирования микроорганизмов, специализированного лабораторного оборудования и надлежащих условий, обеспечивающих биологическую безопасность [25]. Несмотря на перечисленные недостатки, этот метод считается наиболее стандартизированным из всех применяемых сегодня микробиологических методов.

Тестирование на лекарственную чувствительность

Диагноз ЛУТБ не может быть установлен без исследования по определению лекарственной чувствительности выделенного возбудителя к ПТП [1]. Культуральные, или фенотипические методы определяют чувствительность или устойчивость выделенной культуры (штамма) МБТ по их росту на стандартной питательной среде в присутствии ПТП в его критической концентрации. Критические концентрации ПТП (мкг/мл) зависят от используемого метода и питательной среды [24].

При тестировании лекарственной чувствительности нельзя использовать те лекарственные формы, которые назначают пациентам в клинике. Для исследования необходимо применять химические чистые субстанции, которые можно получить только от самих производителей. Точность результатов ТЛЧ варьируется в зависимости от лекарственных препаратов. Наиболее достоверные результаты отмечаются при тестировании чувствительности к изониазиду и рифампицину, и менее надежные - к стрептомицину и этамбутолу.

Основными тестами для определения лекарственной чувствительности МБТ к ПТП являются: метод пропорций и метод абсолютных концентраций [5].

Наиболее точным является метод пропорций. В Казахстане он внедрен с 2009г [17]. Данный метод является более достоверным и позволяет исследовать диагностический материал, содержащий любое количество МБТ, поскольку для определения лекарственной устойчивости используются штаммы, предварительно выделенные на питательных средах.

Полученную чистую культуру МБТ пересевают на плотные питательные среды, содержащие субстанции ПТП. Затем проводится сравнение числа колоний МБТ, выросших на среде без антибиотика, и на среде, содержащей ПТП в критической концентрации. Если количество КОЕ на среде с препаратом составляет более 1% от числа колоний, выросших в контрольной пробирке, то культура считается устойчивой к данному антибиотику.

В Российской Федерации наиболее распространенным является метод абсолютных концентраций [16]. Суть метода заключается в дозированном посеве полученной из выросшей культуры микобактериальной суспензии в пробирки с питательной средой ЛИ, содержащей ПТП в критической концентрации, а также в пробирки со средой без антибиотиков. Оценка результатов осуществляется на 21-й день после посева по наличию роста МБТ на средах, содержащих ПТП. Культура считается чувствительной, если число колоний МБТ, выросших в пробирке с антибиотиком, не превышает 20, и при условии обильного роста в контрольной пробирке. При наличии 20 и более колоний в пробирке с препаратом и обильном росте в контрольной пробирке культура расценивается как устойчивая.

В системе BACTEC MGIT-960 для определения лекарственной чувствительности МБТ к ПТП используется набор индикаторных пробирок, содержащих препараты, которые крепятся на специальном носителе со штрих-кодом для непрерывного мониторинга скорости размножения культуры и определения ее статуса: R (Resistant) - устойчивый и S (Susceptible) - чувствительный.

Учитывая, что наличие сведений о спектре лекарственной устойчивости имеет стратегическое значение для лечения туберкулеза, преимущество системы BACTEC MGIT-960 для определения ТЛЧ неоспоримо, особенно в странах с неблагоприятной ситуацией по лекарственно-устойчивому туберкулезу [4]. После получения положительного посева определение ТЛЧ на жидких питательных средах занимает 1-3 недели. На плотных средах возможность определения ТЛЧ составляет 4-6 недель, что делает результат ретроспективным. Кроме

того, бактериологический анализатор ВАСТЕС MGIT-960 имеет специальный набор реактивов для проведения ТЛЧ МБТ к пиразинамиду, для которого не существует способа оценки чувствительности на плотных средах [34].

Современные ускоренные молекулярно-генетические методы диагностики

Метод амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) - метод, применяемый для обнаружения МБТ и других патогенов. Тесты МАНК отыскивают генетический материал или молекулы микроорганизма (т.е. ДНК или РНК) в пробах [32]. На сегодняшний день доступны три разных тест-системы, основанные на МАНК и рекомендуемые ВОЗ: GeneXpert MTB/RIF, метод молекулярной гибридизации с типоспецифичными зондами (LPA) и петлевая изотермическая амплификация (LAMP).

В 2010г. ВОЗ одобрила метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием платформы Gene-Xpert (компания Саннивейл, Калифорния, США). Xpert MTB/RIF представляет собой однократный тест, который позволяет выявить наличие комплекса *M. tuberculosis* и устойчивости к рифампицину в течение 2 часов с момента начала теста по присутствию мутаций в гене *groB* [23]. В отличие от традиционных тестов амплификации нуклеиновых кислот (НААТ) тест Xpert MTB/RIF позволяет проводить процессы подготовки образцов, ПЦР-амплификации и получения результата в рамках одного замкнутого тестового модуля, которым является картридж Xpert MTB/RIF. После загрузки образцов все этапы анализа проходят автоматически и внутри картриджа. Может применяться для исследования других материалов (плевральной жидкости, пунктата лимфатических узлов, мочи, ликвора) в целях диагностики внелегочного туберкулеза [42]. Договорная цена прибора GeneXpert на четыре картриджа для отвечающих требованиям стран составляет примерно 17 000 долл. США, стоимость одного картриджа равна примерно 10 долл. США.

По результатам мета-анализа диагностическая чувствительность этой тест-системы для диагностики туберкулеза легких составляет 88% (84-92%), специфичность - 99% в сравнении с результатами посева на плотные и жидкие среды. Средняя

чувствительность для образцов с положительным результатом микроскопии составила 98% (97-99%), для образцов с отрицательным результатом микроскопии - 68% (61-74%). Данные клинических испытаний GeneXpert для выявления возбудителя во внелегочных материалах дают среднюю чувствительность, варьирующую от 43,7% для плевральной жидкости до 84,9% для лимфатических узлов [43].

Выявлено 12 научных публикаций, в которых сравнивалась стоимость использования Xpert MTB/RIF со стоимостью используемых на данный момент диагностических алгоритмов. Большинство анализов было проведено в ЮАР (10 исследований); два из них также включали в себя другие страны Африки к югу от Сахары (Ботсвана, Лесото, Намибия, Свазиленд и Уганда); одно исследование было проведено в странах бывшего СССР; был также проведен один глобальный анализ. Обзор фактических данных указывает на экономическую эффективность Xpert MTB/RIF для диагностики МЛУТБ по сравнению с текущими методами. Использование Xpert MTB/RIF может обходиться в 0,09 млрд. долл. США в год, что меньше стоимости традиционной диагностики, используемой во всем мире и во всех странах с высокой туберкулезной нагрузкой [54].

Множеством исследований, выполненных в различных лабораториях мира, установлено, что Xpert MTB/RIF обладает значительно большей чувствительностью, чем метод микроскопии, имея сравнимую с ней диагностическую специфичность. Он несколько уступает в чувствительности методу посева, но позволяет получить результат в течение нескольких часов и дает возможность с большой вероятностью подтвердить наличие у больного МЛУТБ [14; 35].

Следующая тест-система GenoType MTBDRplus производится компанией Hain's Lifescience (Германия). После амплификации региона генетического материала, ассоциированного с устойчивостью к конкретному препарату, мутации выявляются по наличию или отсутствию связывания с зондами, которые проявляются в виде цветных участков на полоске (стрип). Результаты теста визуально считывают по цвету участков на стрипе. В зависимости от

того, к каким препаратам LPA (line probe assay) позволяет выявить устойчивость, т.е. к препаратам первой или второй линии (изониазид и рифампицин или некоторые фторхинолоны и инъекционные препараты соответственно), он называется LPA первой или второй линии [50]. LPA первой линии позволяет выявить резистентность к рифампицину и изониазиду менее чем за два часа. Детекция антибиотикорезистентности осуществляется путем идентификации наиболее распространенных сопряженных с ЛУ мутаций в геноме МБТ: в гене *groB* (устойчивость к рифампицину), в генах *katG* и *inhA* (устойчивость к изониазиду). ВОЗ рекомендовала LPA первой линии в 2008г. Договорная цена FIND за тест, в случае LPA первой линии, составляет примерно 7,95 долл. США, а стоимость набора (96 тестов) - 795 долл. США. Расчетная стоимость всех компонентов прибора, необходимых для проведения теста, равна 46 580 долл. США. Тест-система для LPA второй линии под названием MTBDRsl была рекомендована к применению ВОЗ в 2016г. и позволяет выявить устойчивость к некоторым фторхинолонам (офлоксацину и левофлоксацину), всем инъекционным препаратам (канамицину, амикацину и капреомицину) и этамбутолу за один рабочий день (детекция мутаций в генах *gyrA*, *rrs*, *embB*) [30].

По данным мета-анализа публикаций группы экспертов ВОЗ чувствительность и специфичность GenoType MTBDRplus для рифампицина составили 98,1% и 98,7%, для изониазида 84,3% и 99,5% соответственно. Для ПТП второго ряда чувствительность при определении устойчивости к фторхинолонам составила 83,1%, а суммарная чувствительность определения ШЛУ - 70,9%. Специфичность для этих препаратов составила 97,7% и 98,8% соответственно [36].

Производителем тест-систем TB LAMP является Eiken Chemical Company Ltd (Токио, Япония). TB LAMP (loop-mediated isothermal amplification) не обладает большим количеством сравнительных преимуществ [46]. Тест менее специфичен, чем микроскопия мокроты и менее чувствителен, чем GeneXpert. Не может применяться для мониторинга терапии, поскольку не различает живые и мертвые

бактерии. Особенно учитывая тот факт, что LAMP не позволяет выявить устойчивость к рифампицину, данный тест пока не нашел широкого применения [37].

Разработку и применение молекулярно-генетических методов можно рассматривать как наиболее перспективное направление в развитии микробиологической диагностики туберкулеза [48]. При этом алгоритм диагностики наряду с новейшими технологиями включает обязательное параллельное использование «золотого» стандарта – культуральных методов с последующим определением ТЛЧ [26]. В связи с этим, перед научным сообществом стоят задачи дальнейшего поиска новых высокоинформативных экспресс-методов диагностики туберкулеза [31].

Заключение. Несмотря на значительный прогресс в диагностике туберкулеза, обзор публикаций в отечественных и зарубежных источниках, подтверждает, что в настоящее время ни один диагностический тест не удовлетворяет всем требованиям «быстрого», «недорогого» и «простого» исследования. Имеющиеся в арсенале традиционные методы культуральных исследований и определения ТЛЧ требуют длительного времени и обременительны. За это время пациенты могут проходить неадекватный курс лечения, может продолжаться циркуляция лекарственно-устойчивых штаммов и может иметь место расширение спектра резистентности МБТ. Внедрение высокотехнологичных методов диагностики туберкулеза (BACTEC MGIT-960, Hain-тест, Gene-Xpert) способствовало своевременной диагностике туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Основным достоинством всех молекулярно-генетических методов является быстрое и достоверное выявление лекарственной устойчивости к рифампицину, что является надежным маркером МЛУТБ. Но вследствие высокой стоимости тестов, а также в связи с необходимостью наличия сложной лабораторной инфраструктуры и подготовленного персонала имеются определенные ограничения для их использования. Необходимо дальнейшее исследование рынка новых технологий по диагностике ЛУТБ, опираясь на качество, доступность и экономическую эффективность затрат.

Литература:

1. Альварес Фигероа М.В., Леви Д.Т. Этиологическая диагностика заболеваний, вызываемых микобактериями // Инфекционные болезни. 2014. №2. С. 95-99.
2. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей // Медицинский альянс. 2015. №3. С. 10-23.
3. Алексеева Г.И. Оптимизация микробиологической диагностики туберкулеза. Особенности эпидемического процесса туберкулеза в Республике Саха (Якутия): дис. ... д-ра мед.наук. Москва, 2010. 32 с.
4. Балабанова Я.М., Федорин Н.А., Маломанова Н.А. Использование автоматизированной системы Bactec MGIT-960 в диагностике лекарственной устойчивости к резервным противотуберкулезным препаратам в г.Самаре // Туберкулез и болезни легких. 2009. №10. С. 63-70.
5. Васильева И. А., Эргешов А.Э. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Москва. Тверь: Триада, 2014. 11 с.
6. Вахрушева Д.В. Еремеева Н.И. К вопросу о выборе методов этиологической диагностики туберкулез // Медицинский альянс. 2014. №1. С. 86-90.
7. Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н. Расчет клинической и экономической эффективности алгоритмов этиологической диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2017. №5. С. 65-71.
8. Вишневецкий Б.И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза // Медицинский альянс. 2017. №1. С. 29-35.
9. Возякова Т.Р., Стебловская О.Е., Максимова В.Н. Метод ускоренной диагностики туберкулеза // Здравоохранение Чувашии. 2010. №2. С.21-26.
10. Гайда А.И. Неотложные мероприятия по предупреждению распространения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий в Архангельской области: дис. ... к-та мед.наук. Архангельск, 2015. 25 с.
11. Гуревич Г.Л., Скрягина Е.М., Залуцкая О.М. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи в Республике Беларусь // Туберкулез и болезни легких. 2014. №1. С. 14-20.
12. Гольшевская В.И., Егорова О.В. Люминесцентная микроскопия. Москва. Тверь: Триада, 2008. 15 с.
13. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. ВОЗ. Женева. 2016.
14. Елисеев П.И. Роль молекулярно-генетических методов Genotype в повышении эффективности диагностики туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий и микобактериозов: дис. ... к-та мед.наук. Санкт-Петербург, 2013. 19 с.
15. Ерохин В.В., Гольшевская В.И., Севастьянова Э.В., Шульгина М.В. Микробиологические методы диагностики туберкулеза. Москва. Тверь: Триада, 2008. 31 с.
16. Игнатьева О.А. Лекарственная устойчивость штаммов *Mycobacterium tuberculosis* и оптимизация диагностических алгоритмов на примере Самарской области: дис. ... к-та биол.наук. Самара, 2015. 29 с.
17. Исмаилов Ш.Ш., Назирова Н.И. Руководство по контролю над туберкулезом в Республике Казахстан. Алматы, 2008. 33 с.
18. Ким Т.М., Артыкбаева А.К., Ишенова Г.И. Методы выявления микобактерий туберкулеза // Наука, новые технологии и инновации. 2015. №3. С.68-69.
19. Котович Д.С. Совершенствование диагностики туберкулезного плеврита на основе комплексного обследования с применением молекулярно-генетических методов: дис. ... к-та мед.наук. Гродно, 2017. 16 с.
20. Маркелов Ю.М., Айзиков Д.Л. Клиническая и экономическая эффективность использования MGIT-960 для определения спектра лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 8. С. 50-55.
21. Новый отчет ВОЗ по туберкулезу о глобальной угрозе устойчивости к лекарствам. ВОЗ. Женева. 2016.
22. Перельман М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство. Москва. ГЭОТАР-Медиа, 2017. 158 с.

23. Попов С.А., Сабгайда Т.П. Основные направления развития лабораторной диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2012. №6. С. 3-13.
24. Приказ МЗСР РК №19 от 22 августа 2014г. «Об утверждении Инструкции по организации и осуществлению профилактических мероприятий по туберкулезу».
25. Севастьянова Э.В. Совершенствование микробиологической диагностики туберкулеза в учреждениях противо-туберкулезной службы и общей лечебной сети: дис. ... д-ра биол. наук. Москва, 2009. 17 с.
26. Севастьянова Э.В., Пузанов В.А., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н. Оценка комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов исследований для диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. 2015. №1. С. 35-41.
27. Серегина В.А., Будрицкий А.М. Современные возможности диагностики туберкулеза легких // Вестник ВГМУ. 2016. №4. С. 7-17.
28. Скорняков С.Н., Шутьгина М.В., Ариэль Б.М., Баласанянц Г.С. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза // Медицинский альянс. 2014. №3. С. 39-58.
29. Arias F., Scappaticcio A., Herrera T. Primary resistance to antituberculosis drugs in Chile 2011-2012. // *Revista Chilena Infectologia*. 2015. №4. P. 382-386.
30. Avalos E., Catanzaro D., Catanzaro A., Ganiats T., Brodine S., Alcaraz J., Rodwell T. Frequency and geographic distribution of *gyrA* and *gyrB* mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates: a Systematic Review. *PLoS One*. 2015. 10(3): e0120470.
31. Boritsch E.C., Brosch R. Evolution of *Mycobacterium tuberculosis*: New Insights into Pathogenicity and Drug Resistance // *Microbiology Spectrum*. 2016. №4. P. 1-2.
32. Bwanga F., Hoffner S., Haile M., Joloba M.L. Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis: a meta-analysis // *BMC Infectious Diseases*. 2009. №9. P. 67.
33. Davis J.L., Cattamanchi A., Cuevas L.E., Hopewell P.C., Steingart K.R. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infectious Diseases*. 2013. №2. P. 147-154.
34. Demers A.M., Venter A., Friedrich S.O., Rojas-Ponce G., Mapamba D. Direct Susceptibility Testing of *Mycobacterium tuberculosis* for Pyrazinamide by Use of the Bactec MGIT 960 System // *Clinical Microbiology*. 2016. №5. P. 81.
35. Drobniowski F., Cooke M., Jordan J., Casali N., Mugwagwa T. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis // *Health Technology Assessment*. 2015. №19. P.181-188.
36. Feng Y., Liu S., Wang Q., Wang L., Tang S., Wang J., Lu W. Rapid diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol using genotype MTBDRsl assay: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013. 8(2): e55292.
37. Gilpin C., Korobitsyn A. The Use of Loop-Mediated Isothermal Amplification (TB-LAMP) for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Policy Guidance. WHO. Geneva. 2016.
38. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization. Geneva. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/91355>.
39. Global tuberculosis report 2015. World Health Organization. Geneva. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf.
40. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization. Geneva. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
41. Implementing TB diagnostics. World Health Organization. Geneva: WHO policy framework. 2015.
42. Lawn S., Mwaba P., Bates M., Piatek A., Alexander H., Marais B., Cuevas L. Advances in tuberculosis diagnostics: The Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test // *Lancet Infectious Diseases*. 2013. №4. P. 349-361.
43. Li S., Liu B., Peng M., Chen M., Yin W., Tang H., Luo Y., Hu P., Ren H. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017. 12(7): e0180725.

44. *Leimane V.* Treatment and management of MDR-TB in Latvia // *Bulletin of the World Health Organization*. 2013. Vol. 85, №5. P. 325-420.

45. *Musteikienė G., Miliauskas S., Sakalauskas R., Vitkauskienė A., Žemaitis M.* Multidrug-resistant tuberculosis in Lithuania - Still a long way ahead. *Medicina (Kaunas)*. 2016. №2. P. 69-78.

46. *Nliwasa M., MacPherson P., Chisala P., McEwen Khundi M.* The Sensitivity and Specificity of Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay for Tuberculosis Diagnosis in Adults with Chronic Cough in Malawi. *PLoS One*. 2016. 11(5): e0155101.

47. *Ogwang S., Mubiri P., Bark C.M., Joloba M.L., Boom W.H., Johnson J.L.* Incubation time of Mycobacterium tuberculosis complex sputum cultures in BACTEC MGIT 960: 4 weeks of negative culture is enough for physicians to consider alternative diagnoses // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2015. №2. P. 162-164.

48. *Pai M., Nicol M.P., Boehme C.C.* Tuberculosis Diagnostics: State of the Art and Future Directions // *Microbiology Spectrum*. 2016. №4. P. 17-19.

49. *Prasad R., Gupta N., Singh M.* Multidrug resistant tuberculosis: trends and control // *Indian Journal of Chest Distases and Allied Sciences*. 2014. №4. P. 237-246.

50. *Theron G., Peter J., Richardson M., Barnard M., Donegan S., Warren R.* The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. (10):CD010705.

51. *Tritar F., Daghfous H., Ben Saad S., Slim-Saidi L.* Management of multidrug-resistant tuberculosis. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2015. №2. P. 130-139.

52. *Tuberculosis: Diagnostics Technology and Market Landscape*. Geneva, UNITAID/World Health Organization, 2013.

53. *Van Deun A., Martin A., Palomino J.C.* Диагностика лекарственно-устойчивого туберкулеза: достоверность и скорость выявления. // *Туберкулез и легочные заболевания*. 2011. №1. С. 20-44.

54. *Weyer K., Mirzayev F., Migliori G.B., Gemert W.V.* Rapid molecular TB diagnosis:

evidence, policy-making and global implementation of Xpert® TB/RIF // *European Respiratory Journal*. 2013. №42. P. 252-271.

55. *Zignol M., Dara M., Dean AS., Falzon D., Dadu A., Kremer K., Hoffmann H., Hoffner S., Floyd K.* Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data // *Drug Resist Updat*. 2013. №6. P. 108-115.

References:

1. *Al'vares Figueroa M.V., Levi D.T.* Etiologicheskaya diagnostika zabolevanii, vyzyvaemykh mikobakteriyami [Causative diagnosis of the diseases caused by mycobacteria]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases]. 2014. №2. pp. 95-99. [in Russian]

2. *Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Dovgalyuk I.F.* Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya u detei [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis of respiratory organs at children]. *Meditsinskii al'yans* [Medical alliance]. 2015. №3. pp. 10-23. [in Russian]

3. *Alekseeva G.I.* Optimizatsiya mikrobiologicheskoi diagnostiki tuberkuleza. Osobennosti epidemicheskogo protsessa tuberkuleza v Respublike Sakha (Yakutiya) [Optimization of microbiological diagnosis of tuberculosis. Features of epidemic process of tuberculosis in the Sakha (Yakutia) Republic]. Dis. ... d-ra med.nauk [Dr. of medical sciences dissertation]. Moskva, 2010. 32 p. [in Russian]

4. *Balabanova Ya.M., Fedorin N.A., Malomanova N.A.* Ispol'zovanie avtomatizirovannoi sistemy Bactec MGIT-960 v diagnostike lekarstvennoi ustoichivosti k rezervnym protivotuberkuleznym preparatam v g.Samare [Use of the automated Bactec MGIT-960 system in diagnostics of drug resistance to reserve antituberculosis medicines in Samara]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and pulmonary diseases]. 2009. №10. pp. 63-70. [in Russian]

5. *Vasil'eva I. A., Ergeshov A.E.* Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoi i shirokoi lekarstvennoi ustoichivost'yu vzbuditelya [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis of respiratory organs with multiple

and wide drug resistance of the causative agent]. Moskva. Tver': Triada, 2014. 11 p. [in Russian]

6. Vakhrusheva D.V., Ereemeeva N.I. K voprosu o vybore metodov etiologicheskoi diagnostiki tuberkulez [To a question of the choice of methods of etiological diagnostics of tuberculosis]. *Meditsinskii al'yans* [Medical alliance]. 2014. №1. pp. 86-90. [in Russian]

7. Vakhrusheva D.V., Skornyakov S.N. Raschet klinicheskoi i ekonomicheskoi effektivnosti algoritmov etiologicheskoi diagnostiki tuberkuleza [Calculation of clinical and economic efficiency of algorithms of etiologic diagnosis of tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and pulmonary diseases]. 2017. №5. pp. 65-71. [in Russian]

8. Vishnevskii B.I. Lekarstvennaya ustoichivost' mikobakterii tuberkuleza [Drug resistance of tuberculosis mycobacteria]. *Meditsinskii al'yans* [Medical alliance]. 2017. №1. pp. 29-35. [in Russian]

9. Vozyakova T.R., Steblovskaya O.E., Maksimova V.N. Metod uskorennoi diagnostiki tuberkuleza [A method of the accelerated tuberculosis diagnosis]. *Zdravookhranenie Chuvashii* [Health care of Chuvashia]. 2010. №2. pp.21-26. [in Russian]

10. Gaida A.I. *Neotlozhnye meropriyatiya po preduprezhdeniyu rasprostraneniya tuberkuleza legkikh s shirokoi lekarstvennoi ustoichivost'yu mikobakterii v Arkhangel'skoi oblasti* [Urgent actions for prevention of spread of tuberculosis of lungs with wide drug resistance of mycobacteria in the Arkhangel'sk region]. Dis. ... k-ta med.nauk [dissertation of candidate to medical sciences]. Arkhangel'sk, 2015. 25 p. [in Russian]

11. Gurevich G.L., Skryagina E.M., Zalutskaya O.M. Diagnostika i differentsial'naya diagnostika tuberkuleza legkikh na razlichnykh urovnnyakh okazaniya meditsinskoi pomoshchi v Respublike Belarus' [Diagnostics and differential diagnosis of lung tuberculosis at various levels of health care in Republic of Belarus]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and pulmonary diseases]. 2014. №1. pp. 14-20. [in Russian]

12. Golyshevskaya V.I., Egorova O.V. *Lyuminescentnaya mikroskopiya* [Luminescent microscopy]. Moskva. Tver': Triada, 2008. 15 p. [in Russian]

13. Doklad o global'noi bor'be s tuberkulezom [Report on global fight against tuberculosis.

WHO. Geneva. 2016]. VOZ. Zheneva. 2016. [in Russian]

14. Eliseev P.I. Rol' molekulyarno-geneticheskikh metodov Genotype v povyshenii effektivnosti diagnostiki tuberkuleza s lekarstvennoi ustoichivost'yu mikobakterii i mikobakteriozov [A role of the molecular and genetic Genotype methods in increase in efficiency of diagnosis of tuberculosis with drug resistance of mycobacteria and mycobacteriosis]. Dis. ... k-ta med.nauk [dissertation of candidate to medical sciences]. Sankt-Peterburg, 2013. 19 p. [in Russian]

15. Erokhin V.V., Golyshevskaya V.I., Sevast'yanova E.V., Shul'gina M.V. *Mikrobiologicheskie metody diagnostiki tuberkuleza* [Microbiological methods of diagnosis of tuberculosis]. Moskva. Tver': Triada, 2008. 31 p. [in Russian]

16. Ignat'eva O.A. *Lekarstvennaya ustoichivost' shtammov Mycobacterium tuberculosis i optimizatsiya diagnosticheskikh algoritmov na primere Samarskoi oblasti* [Medical resistance of Mycobacterium tuberculosis strains and optimization of diagnostic algorithms on the example of the Samara region]. Dis. ... k-ta biol.nauk [dissertation of candidate to biological sciences]. Samara, 2015. 29 p. [in Russian]

17. Ismailov Sh.Sh., Nazirova N.I. *Rukovodstvo po kontrolyu nad tuberkulezom v Respublike Kazakhstan* [The guide to control over tuberculosis in the Republic of Kazakhstan]. Almaty, 2008. 33 p. [in Russian]

18. Kim T.M., Artykbaeva A.K., Ishenova G.I. Metody vyyavleniya mikobakterii tuberkuleza [Methods of identification of mycobacteria of tuberculosis]. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii* [Science, new technologies and innovations]. 2015. №3. pp.68-69. [in Russian]

19. Kotovich D.S. *Sovershenstvovanie diagnostiki tuberkuleznogo plevrita na osnove kompleksnogo obsledovaniya s primeneniem molekulyarno-geneticheskikh metodov* [Improvement of diagnosis of tubercular pleuritis on the basis of comprehensive examination with application of molecular and genetic methods]. Dis. ... k-ta med.nauk [dissertation of candidate to medical sciences]. Grodno, 2017. 16 p. [in Russian]

20. Markelov Yu.M., Aizikov D.L. *Klinicheskaya i ekonomicheskaya effektivnost'*

ispol'zovaniya MGIT-960 dlya opredeleniya spektra lekarstvennoi ustoichivosti mikobakterii tuberkuleza [Clinical and economic efficiency of use of MGIT-960 for definition of a range of drug resistance of mycobacteria]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and pulmonary diseases]. 2012. № 8. pp. 50-55. [in Russian]

21. Novyi otchet VOZ po tuberkulezu o global'noi ugroze ustoichivosti k lekarstvam [New report of WHO on tuberculosis about global threat of resistance to drugs. WHO. Geneva. 2016]. VOZ. Zheneva. 2016. [in Russian]

22. Perel'man M.I. Ftiziatriya. *Natsional'noe rukovodstvo* [Phthysiatry. National recommendation]. Moskva. GEOTAR-Media, 2017. 158 p. [in Russian]

23. Popov S.A., Sabgaida T.P. Osnovnye napravleniya razvitiya laboratornoi diagnostiki tuberkuleza [Main directions of development of laboratory diagnosis of tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and pulmonary diseases]. 2012. №6. pp. 3-13. [in Russian]

24. Prikaz MZSR RK №19 ot 22 avgusta 2014g. «Ob utverzhenii Instruktsii po organizatsii i osushchestvleniyu profilakticheskikh meropriyatiy po tuberkulezu» [Order of MHS of the RK №19 from August 22, 2014. "About the approval of the Instruction on the organization and implementation of preventive actions for tuberculosis"]. [in Russian]

25. Sevast'yanova E.V. *Sovershenstvovanie mikrobiologicheskoi diagnostiki tuberkuleza v uchrezhdeniyakh protivotuberkuleznoi sluzhby i obshchei lechebnoi seti* [Improvement of microbiological diagnosis of tuberculosis in institutions of antituberculosis service and the general medical institutes]. Dis. ... d-ra biol. nauk [Dr. Of biological sciences dissertation]. Moskva, 2009. 17 p. [in Russian]

26. Sevast'yanova E.V., Puzanov V.A., Smirnova T.G., Larionova E.E., Chernousova L.N. Otsenka kompleksa mikrobiologicheskikh i molekulyarno-geneticheskikh metodov issledovaniy dlya diagnostiki tuberkuleza [Assessment of a complex of microbiological and molecular-genetic research methods for diagnosis of tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and pulmonary diseases]. 2015. №1. pp. 35-41. [in Russian]

27. Seregina V.A., Budritskii A.M. Sovremennye vozmozhnosti diagnostiki

tuberkuleza legkikh [Modern opportunities of diagnosis of lung tuberculosis]. *Vestnik VGMU* [VGMU Bulletin]. 2016. №4. pp. 7-17. [in Russian]

28. Skorniyakov S.N., Shul'gina M.V., Ariel' B.M., Balasanyants G.S. Klinicheskie rekomendatsii po etiologicheskoi diagnostike tuberkuleza [Clinical recommendations about etiologic diagnosis of tuberculosis]. *Meditsinskii al'yans* [Medical alliance]. 2014. №3. pp. 39-58. [in Russian]

29. Arias F., Scappaticcio A., Herrera T. Primary resistance to antituberculosis drugs in Chile 2011-2012. *Revista Chilena Infectologia*. 2015. №4. pp. 382-386.

30. Avalos E., Catanzaro D., Catanzaro A., Ganiats T., Brodine S., Alcaraz J., Rodwell T. Frequency and geographic distribution of gyrA and gyrB mutations associated with fluoroquinolone resistance in clinical Mycobacterium tuberculosis isolates: a Systematic Review. *PLoS One*. 2015. 10(3): e0120470.

31. Boritsch E.C., Brosch R. Evolution of Mycobacterium tuberculosis: New Insights into Pathogenicity and Drug Resistance. *Microbiology Spectrum*. 2016. №4. pp. 1-2.

32. Bwanga F., Hoffner S., Haile M., Joloba M.L. Direct susceptibility testing for multi drug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2009. №9. 67 p.

33. Davis J.L., Cattamanchi A., Cuevas L.E., Hopewell P.C., Steingart K.R. Diagnostic accuracy of same-day microscopy versus standard microscopy for pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*. 2013. №2. pp. 147-154.

34. Demers A.M., Venter A., Friedrich S.O., Rojas-Ponce G., Mapamba D. Direct Susceptibility Testing of Mycobacterium tuberculosis for Pyrazinamide by Use of the Bactec MGIT 960 System. *Clinical Microbiology*. 2016. №5. 81 p.

35. Drobniowski F., Cooke M., Jordan J., Casali N., Mugwagwa T. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis. *Health Technology Assessment*. 2015. №19. pp.181-188.

36. Feng Y., Liu S., Wang Q., Wang L., Tang S., Wang J., Lu W. Rapid diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol using

genotype MTBDRsl assay: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013. 8(2): e55292.

37. Gilpin C., Korobitsyn A. The Use of Loop-Mediated Isothermal Amplification (TB-LAMP) for the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Policy Guidance. WHO. Geneva. 2016.

38. Global tuberculosis report 2013. World Health Organization. Geneva. <http://apps.who.int/iris/handle/10665/91355>.

39. Global tuberculosis report 2015. World Health Organization. Geneva. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf.

40. Global tuberculosis report 2017. World Health Organization. Geneva. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.

41. Implementing TB diagnostics. World Health Organization. Geneva: WHO policy framework. 2015.

42. Lawn S., Mwaba P., Bates M., Piatek A., Alexander H., Marais B., Cuevas L. Advances in tuberculosis diagnostics: The Xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infectious Diseases*. 2013. №4. pp. 349-361.

43. Li S., Liu B., Peng M., Chen M., Yin W., Tang H., Luo Y., Hu P., Ren H. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF for tuberculosis detection in different regions with different endemic burden: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017. 12(7): e0180725.

44. Leimane V. Treatment and management of MDR-TB in Latvia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2013. Vol. 85, №5. pp. 325-420.

45. Musteikienė G., Miliauskas S., Sakalauskas R., Vitkauskienė A., Žemaitis M. Multidrug-resistant tuberculosis in Lithuania - Still a long way ahead. *Medicina (Kaunas)*. 2016. №2. pp. 69-78.

46. Nliwasa M., MacPherson P., Chisala P., McEwen Khundi M. The Sensitivity and Specificity of Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) Assay for Tuberculosis Diagnosis in Adults with Chronic Cough in Malawi. *PLoS One*. 2016. 11(5): e0155101.

47. Ogwang S., Mubiri P., Bark C.M., Joloba M.L., Boom W.H., Johnson J.L. Incubation time of Mycobacterium tuberculosis complex sputum cultures in BACTEC MGIT 960: 4 weeks of negative culture is enough for physicians to consider alternative diagnoses. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2015. №2. pp. 162-164.

48. Pai M., Nicol M.P., Boehme C.C. Tuberculosis Diagnostics: State of the Art and Future Directions. *Microbiology Spectrum*. 2016. №4. pp. 17-19.

49. Prasad R., Gupta N., Singh M. Multidrug resistant tuberculosis: trends and control. *Indian Journal of Chest Distases and Allied Sciences*. 2014. №4. pp. 237-246.

50. Theron G., Peter J., Richardson M., Barnard M., Donegan S., Warren R. The diagnostic accuracy of the GenoType® MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014. (10):CD010705.

51. Tritar F., Daghfous H., Ben Saad S., Slim-Saidi L. Management of multidrug-resistant tuberculosis. *Revue de Pneumologie Clinique*. 2015. №2. pp. 130-139.

52. Tuberculosis: Diagnostics Technology and Market Landscape. Geneva, UNITAID/World Health Organization, 2013.

53. Van Deun A., Martin A., Palomino J.C. Diagnostika lekarstvenno-ustoichivogo tuberkuleza: dostovernost' i skorost' vyyavleniya. *Tuberkulez i legochnye zabolevaniya*. 2011. №1. pp. 20-44.

54. Weyer K., Mirzayev F., Migliori G.B., Gemert W.V. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy-making and global implementation of Xpert® TB/RIF. *European Respiratory Journal*. 2013. №42. pp. 252-271.

55. Zignol M., Dara M., Dean AS., Falzon D., Dadu A., Kremer K., Hoffmann H., Hoffner S., Floyd K. Drug-resistant tuberculosis in the WHO European Region: an analysis of surveillance data. *Drug Resist Updat*. 2013. №6. pp. 108-115.

Контактная информация:

Чункаева Дина Дюсенбековна - магистрант 2-го года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, 071400 г. Семей, ул. Шакарима 38-44.

E-mail: dchunkayeva@mail.ru

Телефон: +77054440240

Получена: 3 сентября 2017 / Принята: 27 ноября 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 616.65-006-071

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ерлан А. Оспанов¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Тасболат А. Адылханов¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Шолпан Е. Токанова¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Юлия М. Семенова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Наталья С. Кулабухова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8814-9827>

Маржан А. Даулетьярова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Малколм А. Мур²

¹ Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

² Директор по координации, Азиатско-Тихоокеанская Организация по предотвращению рака, Корейский Раковый Центр, г. Гоянг, Корея.

Введение: в течение последних 10 лет активно шел поиск новых методов диагностики рака предстательной железы, способных обеспечить более точную оценку его исходов.

Цель: проведение систематического поиска научной информации по оценке перспективных биомаркеров, применяемых для диагностики рака предстательной железы.

Материалы и методы. Поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka, e-library). Первоначально временные рамки поиска были ограничены периодом 10 лет (с января 2007 года по ноябрь 2017 года), однако ввиду ограниченного количества публикаций, было принято решение расширить поиск до периода 15 лет (с января 2002 года по ноябрь 2017 года). На первом этапе поиск проходил в автоматическом режиме, после чего проводился поиск «вручную», который позволил дополнительно выявить ряд литературных источников. Критериями включения публикаций в обзор стали: 1) публикации на английском, русском и испанском языках; 2) исследования, выполненные на людях; 3) исследования, рассматривающие значимые клинические исходы рака простаты (общая смертность, раково-специфичная смертность, выживаемость без прогрессирования заболевания). Критериями исключения стало несоответствие публикации вышеупомянутым критериям включения.

Результаты: все маркеры, включенные в данный обзор, могут определяться при помощи иммуногистохимических исследований образцов тканей предстательной железы, полученных при помощи биопсии или простатэктомии. Анализ доступных литературных источников позволил выявить 9 белковых молекул, чья способность предсказывать значимые клинические исходы заболевания (выживаемость и смертность) оценивалась в ходе клинических исследований.

Выводы: в доступной литературе существует ограниченное количество публикаций по перспективности тканевых биомаркеров в оценке прогнозов рака предстательной железы, что обосновывает необходимость проведения проспективных когортных исследований. Также, представляется целесообразным оценить сочетанное воздействие белков, принадлежащих к различным функциональным группам, что позволит расширить понимание спектра их воздействия на течение и исходы заболевания и создаст условия для разработки индивидуализированных схем лечения.

Ключевые слова: иммуногистохимия, рак предстательной железы, тканевые биомаркеры, выживаемость, смертность.

Summary

**IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIAGNOSTICS
OF PROSTATE CANCER****Erlan A. Ospanov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>**Tasbolat A. Adylkhanov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>**Sholpan E. Tokanova**¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>**Yuliya M. Semenova**¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Nataliya S. Kulabukhova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8814-9827>**Marzhan A. Dauletyarova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>**Malcolm A. Moore**²

¹ Semey State Medical University,
Semey, Kazakhstan;

² Director-Coordination, Asia Pacific Organization for Cancer Prevention,
Korean Cancer Center, Goyang, Korea.

Background: over the past decade, there was an active search of new diagnostic methods of prostate cancer, providing a more accurate assessment of its outcomes.

Aim: to conduct a systematic search for scientific information on the evaluation of promising biomarkers used to diagnose prostate cancer.

Materials and methods. The search for scientific publications was carried out in evidence-based medicine databases (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate) and in electronic scientific libraries (CyberLeninka). Initially, the decision was made to limit the search by the period of 10 years (from January, 2007 to November, 2017), however, due to the limited number of publications found, we expanded our search interval to the period of 15 years (from January 2002 to November 2017). Firstly, the search was carried in automatic mode, after which the search became "manual", which allowed us to reveal a number of additional publications. The inclusion criteria were: 1) papers published in English, Russian and Spanish languages; 2) trials conducted on humans; 3) trials considering only clinically-significant outcomes of prostate cancer (overall mortality cancer-specific mortality, disease-free survival). The exclusion criteria was the publication's failure to meet the above described inclusion criteria.

Results: all biological markers included in this review can be identified by immunohistochemical studies of prostate tissue samples, obtained through tissue biopsy or prostatectomy. An analysis of the available literature sources made it possible to identify 9 protein molecules whose ability to predict significant clinical outcomes of the disease (survival and mortality) was evaluated in clinical trials.

Conclusions: there is a limited number of publications in the available literature sources dedicated to the capacity of tissue biomarkers to assess prostate cancer outcomes, which justifies the need for further prospective cohort studies. In addition, it seems reasonable to evaluate the combined effect of proteins belonging to different functional groups, which will allow to develop the individualized treatment schemes.

Key words: *immunohistochemistry, prostate cancer, tissue biomarkers, survival, mortality.*

Түйіндеме

ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ДИАГНОСТИКАСЫНДА ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР

Ерлан А. Оспанов ¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Тасболат А. Адылханов ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Шолпан Е. Токанова ¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Юлия М. Семенова ¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Наталья С. Кулабухова ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8814-9827>

Маржан А. Даулетьярова ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Малколм А. Мур ²

¹ Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан;

² Координация бойынша директор, обырды алдын алу бойынша Азия-Тынық мұхит ұйымы, Кореялық Обыр Орталығы, Гоянг, Корея

Кіріспе: соңғы 10 жыл ішінде қуықасты безінің қатерлі ісігін диагностикалау, оның нәтижелерін неғұрлым нақты бағалауға қабілетті жаңа әдістері белсенді іздестіруде.

Мақсаты: қуықасты безінің қатерлі ісігін диагностикалау үшін қолданылатын перспективті биомаркерлерді бағалау туралы ғылыми ақпараттарды жүйелі іздестіру.

Материалдар мен әдістер. Ғылыми басылымдарды іздестіру дәлелді медицинаның (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate) және электронды ғылыми кітапханалар (CyberLeninka) деректер базасында жүргізілді. Бастапқыда іздеу уақытының мерзімі 10 жылмен шектелді (2007 жылдың қантар айынан 2017 жылғы қараша айы), алайда, жарияланымдардың шектеулі болуын ескере отырып, іздеуді 15 жылға дейін ұзарту туралы шешім қабылданды (2002 жылдың қантар айынан 2017 жылғы қараша айы).

Бірінші кезеңде іздеу автоматты түрде жүргізілді, одан кейін іздеу «қолмен» жүзеге асырылды, бұл бірқатар әдеби көздерді қосымша анықтауға мүмкіндік берді.

Ғылыми басылымдар шолуына кіріс критерийлері: 1) ағылшын, орыс және испан тілдеріндегі басылымдар; 2) адамдарға жасалған зерттеулер; 3) простата қатерлі ісігінің маңызды клиникалық нәтижелерін зерттеу (жалпі өлім – жітім, обыр-спецификалық өлім – жітім, аурудың прогрессиясыз өмір сүруі).

Кіріс критерийлеріне кірмеген ғылыми басылымдар шолу критерийлеріне кірген жоқ.

Нәтижелер: осы шолуда қамтылған барлық маркерлерді, биопсия немесе простатэктомия көмегімен алынған қуықасты тінінің үлгілерін иммуногистохимиялық зерттеу арқылы анықтауға болады. Қол жетімді әдебиет көздерін талдау аурудың маңызды клиникалық соңын болжауға қабілетті 9 ақуыз молекуласын анықтауға мүмкіндік берді, ол клиникалық зерттеулер барысында анықтады.

Қорытынды: Қолжетімді әдебиеттерге сүйенсек қуықасты безі қатерлі ісігін болжауды бағалауда тіндік биомаркерлердің перспективтілігі жөніндегі басылымдар саны шектеулі, бұл перспективті когортты зерттеудің қажет екеніне негіз болып табылады. Сонымен бірге, әртүрлі функционалдық топтарға жататын ақуыздардың біріккен әсерін орынды бағалау ұсынылады, ол аурудың ағымына және нәтижесіне олардың әсер ету спектрін кеңінен түсінуге және емнің жеке схемасын жасап шығаруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: иммуногистохимия, қуықасты безінің қатерлі ісігі, тіндік биомаркерлер, тіршілік ету, өлім-жітім.

Библиографическая ссылка:

Оспанов Е.А., Адълханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Кулабухова Н.С., Даулетьярова М.А., Мур М.А. Иммуногистохимические исследования в диагностике рака предстательной железы // Наука и Здравоохранение. 2017. №6. С. 131-146.

Ospanov E.A., Adylkhanov T.A., Tokanova Sh.E., Semenova Yu.M., Kulabukhova N.S., Dauletyarova M.A., Moore M.A. Immunohistochemistry in the diagnostics of prostate cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 131-146.

Оспанов Е.А., Адълханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Кулабухова Н.С., Даулетьярова М.А., Мур М.А. Қуықасты безінің қатерлі ісігінің диагностикасында иммуногистохимиялық зерттеулер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 131-146.

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), специализированного агентства Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), онкологические заболевания остаются основной причиной смертности во всем мире, не смотря на впечатляющие достижения в области их лечения. Так, в 2012 году глобальная заболеваемость раком выросла до 14 миллионов новых случаев в год (исключая рак кожи, не связанный с меланомой). По прогнозам, в ходе ближайших двух десятков лет этот показатель вырастет до 22 миллионов случаев в год [46]. В том же году, глобальная смертность от онкологических заболеваний составила 8,2 миллиона случаев в год, а ожидаемый прирост в ходе двух ближайших десятилетий достигнет 13 миллионов случаев. Рак предстательной железы (РПЖ) является второй наиболее типичной локализацией рака у мужчин во всем мире (15,0%), после рака легких (16,7%) Эта же локализация рака у мужчин является и основной причиной смертности вследствие онкопатологий [48].

Рак предстательной железы является заболеванием, типичным для образа жизни в индустриально развитых странах мира [47]. Так, в странах Европы заболеваемость раком простаты стоит на первом месте среди всех онкологических новообразований у мужчин и на его долю приходится 22,8% от всех случаев заболеваемости. Однако в общей структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин рак простаты находится на третьем месте (9,5%), уступая раку легких и колоректальному раку [48]. Примечательно, что на долю этого региона приходится большая часть новых случаев рака

предстательной железы (37,5%), выявленных во всем мире и большая часть всех смертей (30%) [46].

В основе выявления рака простаты лежит проведение скрининговых исследований [33]. Традиционно, раннюю диагностику рака предстательной железы проводили путем пальцевого ректального исследования, которое позволяло выявить наличие одного или нескольких узловых образований [42]. Начиная с 2013 года, скрининг на РПЖ в Республике Казахстан проводится путем определения значений простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови [6]. Простат-специфический антиген представляет собой калликреинподобную сериновую протеазу, которая в организме человека синтезируется исключительно эпителиальными клетками предстательной железы и выявляется методом иммунохемилюминесцентного анализа [25]. По своей сути, ПСА является органо-специфическим маркером и его повышенные уровни могут наблюдаться не только при раке предстательной железы, но и ее доброкачественной гиперплазии, простатите и ряде других заболеваний [28].

Последнее десятилетие знаменовалось поиском новых методов диагностики рака предстательной железы, способных обеспечить более точную оценку его исходов, тем самым минимизировать негативные эффекты и максимизировать положительное воздействие существующих методов лечения. Наиболее активным направлением научного поиска стало исследование ассоциированных молекулярно-биологических маркеров, характеризующих процессы пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза опухолевой ткани. В этом отношении были протестированы такие маркеры, как:

- Маркеры апоптоза (Bcl-2, Bax);
- Маркеры пролиферации (Ki67);
- Ферменты (COX-2, ALDH1A1, MMP9);
- Мутация или экспрессия p53, p16 и p27.

Однако молекулярно-биологические маркеры не нашли своего места в повседневной практике врача-онколога по причине отсутствия проспективных данных об их влиянии на исходы лечения, что еще предстоит уточнить в ходе предстоящих научных исследований [50].

Целью нашего исследования стало проведение систематического поиска научной информации по оценке перспективных биомаркеров, применяемых для диагностики рака предстательной железы.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели, мы провели поиск публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate). Также, мы проводили поиск информации с использованием специализированных поисковых систем (Google Scholar) и электронных научных библиотек (CyberLeninka). Первоначально временные рамки поиска были ограничены периодом 10 лет (с января 2007 года по ноябрь 2017 года), однако ввиду ограниченного количества публикаций, было принято решение расширить поиск до периода 15 лет (с января 2002 года по ноябрь 2017 года). На первом этапе поиска мы определили следующие поисковые фильтры: публикации на английском, русском и испанском языках, исследования, выполненные на людях. На втором этапе поиска мы определили типы статей (мета-анализ, систематический обзор, когортные исследования [2]), при отсутствии которых учитывались также и публикации результатов исследований случай-контроль [3] и описаний серии случаев. На третьем этапе поиска мы дополнительно сузили его за счет включения только исследований, рассматривающих значимые клинические исходы (общая смертность, раково-специфичная смертность, выживаемость без прогрессирования заболевания). Критериями исключения стало несоответствие публикации вышеупомянутым критериям включения.

Ключевыми словами для поиска стали: «иммуногистохимия», «рак предстательной

железы». Всего было найдено 9047 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 47 статей. После окончания этапа автоматического поиска и исключения дублирующихся публикаций, нами был выполнен поиск публикаций «вручную», который позволил дополнительно выявить 4 литературных источника, включенных в настоящий обзор.

Результаты исследования

Благодаря интенсивному поиску информации в базах данных доказательной медицины и специализированных поисковых системах, нам удалось найти только одно исследование высокого методологического качества (мета-анализ), посвященное данной проблеме [51]. Остальные опубликованные исследования принадлежат к разряду описаний серии случаев, нам также удалось найти небольшое количество когортных исследований и несистематических обзоров литературы.

Исследование маркеров апоптоза Bcl-2 и Bax является одним из перспективных направлений в иммуногистохимических исследованиях рака предстательной железы. Белок Bcl-2 отвечает за ингибирование апоптоза, спровоцированного воздействием p53 и другими факторами (назначением цитостатиков). Синтез данного белка кодируется одноименным геном, расположенным на длинном плече 18 хромосомы, который в случае своей гиперэкспрессии начинает выступать в роли онкогена [26]. В свою очередь, Bax является белком-антагонистом для Bcl-2, и отвечает за индуцирование апоптоза [22]. В норме экспрессия Bcl-2 осуществляется только клетками базального слоя эпителия [19]. В доступной литературе существует ряд работ, посвященных оценке эффективности применения Bcl-2 и Bax в диагностике рака предстательной железы.

Так, Concato J. с соавторами доложили о результатах иммуногистохимических исследований 228 мужчин с РПЖ, из которых положительное окрашивание на Bcl-2 наблюдалось у 10% (22 пациента). Проведение статистического анализа у этой когорты пациентов позволило установить, что

экспрессия Vcl-2 была связана с повышенной смертностью ($p=0,02$), наряду с такими традиционными факторами риска, как запущенная стадия заболевания, Глисон 8-10, ПСА >20 нг/мл [14].

Pollack A с соавторами оценили исходы лучевой терапии у 106 пациентов с T1-T3 стадиями аденокарциномы простаты. Гиперэкспрессия Vcl-2 наблюдалась у 16% пациентов, а аномальная экспрессия Вах – у 23%. Проведение анализа выживаемости Каплана-Мейера позволило установить, что нарушения экспрессии Vcl-2 и Вах были связаны с повышенным риском неблагоприятного исхода лечения и не зависели от начального уровня ПСА, цифрового значения индекса Глисона и стадии заболевания [36].

Гиперэкспрессия Vcl-2 служит признаком гормонрезистентности рака предстательной железы и определяется у 65% пациентов из этой категории, в сравнении с 25% пациентов, не получавших гормонотерапию [1]. Изучение экспрессии Vcl-2 имеет практическое применение и служит основой для назначения рибозимов, способных подавлять гиперэкспрессию этого гена [7].

Другим перспективным направлением иммуногистохимических исследований при раке простаты является изучение экспрессии p53 – гена-супрессора опухолевого роста. P53 локализуется на коротком плече 17 хромосомы, участвуя в регуляции процессов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза. Этот ген отвечает за синтез соответствующего белка, который подавляет синтез фетального фактора роста и индуцирует синтез белка IGFBP3, связывающего инсулиноподобный фактор роста I и II, а также синтез p21, отвечающего за репарацию поврежденной ДНК [4]. Мутация этого гена приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и угнетению апоптоза, что может быть связано с высоким метастатическим потенциалом опухоли и развитием гормонрезистентного рака [5].

Роль P53 как независимого биомаркера исходов рака предстательной железы изучалась в ряде клинических исследований. Так, Kudahetti S с соавторами изучали экспрессию этого онкомаркера на когорте 705

пациентов, получавших консервативное лечение по поводу локализованного рака простаты. Гиперэкспрессия P53 была статистически значимо ($p<0,001$) связана с выживаемостью пациентов с раком предстательной железы, на основании чего авторы делают вывод, что данный биомаркер должен исследоваться у всех пациентов с вновь диагностированным раком для оценки их прогноза [23].

Ritter M.A. с соавторами исследовали способность p53 прогнозировать долговременные исходы лучевой терапии на когорте, состоящей из 53 пациентов с раком простаты. Гиперэкспрессия p53 отмечалась у 40% пациентов. Пациенты с более высокими показателями экспрессии p53 демонстрировали худшие результаты долгосрочного биохимического контроля над заболеванием после проведения лучевой терапии. Аномальные значения p53 могут использоваться в качестве выбора метода лечения в пользу хирургического вмешательства, более высокой дозы лучевой терапии или таргетной для p53 терапии [1]. Примерами такой терапии могут являться препараты вирусных белков, тропных к p53 (аденовирусный опухолевый агент E1B, рекомбинантный аденовирус CN-706) [41].

Исследования экспрессии P16 (также известного как ингибитор циклинзависимой киназы 2A), являются еще одним перспективным направлением в диагностике рака простаты. P16 представляет собой белок-супрессор опухолевого роста, который у человека кодируется геном CDKN2A, расположенным в 9 хромосоме [32]. P16 играет важную роль в регуляции клеточного цикла путем замедления перехода клеток из фазы G1 в S-фазу и, следовательно, действует в качестве супрессора опухолей. С одной стороны, гиперметилирование, мутация или делеция p16 приводят к снижению регуляции гена и могут привести к раку через нарушение регуляции клеточного цикла. И наоборот, активация p16 через ROS-путь, повреждение ДНК или старение приводят к накоплению p16 в тканях, и участвует в старении клеток [38].

Базы данных доказательной медицины содержат ряд свидетельств об экспрессии p16

при раке простаты. В ретроспективном исследовании по типу описания серии случаев Chakravarti A с соавторами провели анализ выживаемости 67 пациентов и установили, что утрата экспрессии p16 была связано со снижением выживаемости пациентов ($P=0,0078$), риском прогрессирования заболевания ($P=0,0007$) и развитием метастазов ($p=0,026$) [13]. Kudahetti SC с соавторами изучили экспрессию трех маркеров клеточного цикла (p16, Rb и p21) у пациентов с локальным раком простаты и установили, что экспрессия p16 была единственным значимым предиктором 10-летней выживаемости пациентов ($p < 0,001$) [24].

Роль циклин-зависимого ингибитора киназы 1B (p27) как перспективного биомаркера при раке предстательной железы изучалась в целом ряде научных публикаций. P27 является ингибитором фермента, который у человека кодируется геном CDKN1B [35]. Он кодирует белок, который принадлежит семейству Cip/Kip циклинзависимых киназ. В свою очередь, этот закодированный белок предотвращает активацию комплексов циклина E-CDK2 или циклина D-CDK4 и контролирует прогрессирование клеточного цикла до фазы G1. Его часто называют белком-ингибитором клеточного цикла, поскольку его основной функцией является остановка или замедление цикла клеточного деления [31]. Мутация этого гена может привести к потере контроля над клеточным циклом, что, в свою очередь, ведет к неконтролируемой клеточной пролиферации [18].

Был также найден ряд публикаций, посвященных оценке эффективности применения P27 в качестве биомаркера при раке предстательной железы. Так, Revelos K с соавторами изучили иммуногистохимическую экспрессию p27(kip1) на группе 130 пациентов с локализованным раком простаты, перенесших радикальную простатэктомию. Авторы отмечают, что экспрессия p27 коррелировала с индексом по шкале Глисон, прорастанием опухоли за пределы капсулы, вовлечением семенных пузырьков, наличием метастазов в тазовых лимфатических узлах, размером опухоли, увеличением объема предстательной железы и уровнем ПСА. При

этом было выявлено наличие статистически значимых связей между низким уровнем экспрессии p27 и вовлечением семенных пузырьков, а также объемом предстательной железы и предоперационным и послеоперационным уровнями ПСА [39]. Vis AN с соавторами провели анализ серии случаев, состоящей из 92 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы. Сниженная экспрессия p27 была независимым фактором прогноза рецидива опухоли ($p < 0,001$) и раково-специфической выживаемости ($p=0,045$), наряду со стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли [45].

Проводились также и исследования по оценке перспективности применения ферментов в качестве предикторов исходов рака предстательной железы. К их числу относят COX-2, MMP-9 и ALDH1A1. Матричная металлопептидаза 9 (MMP-9), также известная как коллагеназа IV типа 92 kDa или желатиназа B (GELB), представляет собой матрицу в классе ферментов, принадлежащих к семейству цинк-металлопротеиназ, которые в физиологических условиях участвуют в деградации внеклеточного матрикса (например, эмбриональное развитие, ангиогенез, заживление ран, миграция клеток, процессы обучения и память) [30]. MMP-9 секретируются в качестве неактивного протеина, которые активируется в процессе расщепления внеклеточными протеиназами [44].

Было найдено несколько литературных источников, посвященных оценке перспективности MMP-9 как прогностического фактора при раке простаты. Так, Boxler S с соавторами провели иммуногистохимические исследования на образцах тканей, полученных в результате радикальной простатэктомии, выполненной по поводу локального рака предстательной железы у 278 пациентов. Из числа всех исследованных биомаркеров, только повышенная экспрессия MMP-9 показала статистически значимый результат в плане повышения общей выживаемости, раково-специфической выживаемости и отсутствия рецидивов [10]. В мета-анализе, посвященном изучению прогностического

значения тканевых биомаркеров при раке простаты, Zhao L с соавторами показали, что MMP-9 является одним из трех потенциально перспективных маркеров для оценки общей выживаемости, раково-специфичной выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания [51].

COX-2 (Циклооксигеназа-2) является другим биомаркером, чья прогностическая эффективность в отношении рака предстательной железы изучалась в ходе клинических исследований. COX-2 представляет собой фермент, который у человека кодируется геном PTGS2, расположенным в 1 хромосоме [20]. COX-2 участвует в превращении арахидоновой кислоты в простагландин H₂, один из важных предшественников простаглицина. В физиологических условиях COX-2 не секретируется, начало его секреции обычно связано с воспалительной реакцией или канцерогенезом [29].

Richardson E с соавторами изучали экспрессию COX-2 у 59 пациентов с раком предстательной железы, из числа которых метастазы спустя 10 лет после установления клинического диагноза отмечались у 32 и отсутствовали у 27. Экспрессия COX-2 была сильнее выражена у пациентов с метастазами и отмечалась в эпителиальных клетках и стромальных элементах опухоли, по сравнению с неметастатическими раками ($p < 0,0001$). Высокая интенсивность окрашивания COX-2 была значимо связана со смертью от рака предстательной железы [40].

Bin W с соавторами провели исследование, целью которого было определение клинико-патологического и прогностического значения COX-2 у 20 пациентов с раком предстательной железы. Иммуногистохимия для определения экспрессии белка COX-2 проводилась на 88 образцах тканей. Авторы отмечают, что высокая экспрессия COX-2 коррелировала с оценкой по шкале Глисона ($p=0,009$), стадией опухоли ($p=0,012$) и состоянием лимфатических узлов ($p=0,036$). Кроме того, пациенты с выраженной экспрессией COX-2 демонстрировали более низкие показатели выживаемости без рецидива заболевания ($p=0,014$) и общей выживаемости ($p=0,047$), чем пациенты с низким уровнем экспрессии

COX-2. Однофакторный и многофакторный дисперсионные анализы показали, что степень экспрессии COX-2 является независимым прогностическим фактором для оценки выживаемости пациентов [8].

ALDH1A1 принадлежит к семейству белков альдегиддегидрогеназ и является еще одним биомаркером, в отношении которого проводилось изучение эффективности в диагностике рака предстательной железы. Альдегиддегидрогеназа является вторым ферментом основного окислительного пути алкогольного обмена [34]. Li T с соавторами провели исследование, целью которого было определение клинического значения ALDH1A1 в диагностике РПЖ. Экспрессия ALDH1A1 анализировалась в 18 образцах нормальной предстательной железы и в 163 образцах рака. Иммуногистохимический анализ нормальных тканей предстательной железы показал, что клетки слабо секретируют ALDH1A1. Однако в образцах опухолевых тканей повышенная экспрессия ALDH1A1 была обнаружена в эпителиальных клетках секреторного типа и в популяции нейроэндокринных клеток. Более того, высокая экспрессия ALDH1A1 положительно коррелировала с оценкой по шкале Глисона ($p=0,01$) и стадией заболевания ($p=0,01$) и отрицательно коррелировала с общей выживаемостью и раково-специфической выживаемостью пациентов ($p=0,00093$ и $p=0,00017$, соответственно) [27].

Пожалуй, Ki-67 остается одним из наиболее популярных биомаркеров в диагностике онкозаболеваний. Его прогностическая значимость была наиболее детально изучена у пациентов с раком молочной железы [43;49]. По сути, Ki-67 представляет собой ядерный белок, который связан с процессом клеточной пролиферации. Кроме того, он связан с транскрипцией рибосомальной РНК [12] и его инактивация приводит к ингибированию ее синтеза [37]. Во время интерфазы антиген Ki-67 может быть обнаружен исключительно в ядре клетки, тогда как в фазу митоза большая часть белка перемещается на поверхность хромосом [15]. Белок Ki-67 присутствует во всех активных фазах клеточного цикла (G₁, S, G₂ и фазе митоза), но отсутствует в покоящихся клетках (G₀) [11]. Содержание Ki-

67 в клетках заметно увеличивается во время прохождения клетки через S-фазу клеточного цикла [16].

Было найдено несколько исследований по оценке перспективности применения Ki-67 в качестве прогностического фактора при раке простаты. В своем исследовании Dunsmuir WD с соавторами протестировали ряд биомаркеров, включая MIB-1 (иногда используется в клинической практике для определения индекса Ki-67), на тканях простаты 156 мужчин с установленной стадией рака и степенью дифференцировки. Авторы отмечают, что гиперэкспрессия MIB-1 отмечалась среди наиболее низкодифференцированных опухолей с запущенной стадией. Проведение логистического регрессионного анализа не позволило подтвердить его прогностическое значение в определении M-стадии и T-стадии рака простаты. В статье делается вывод, что учитывая потенциал MIB-1 как биомаркера при РПЖ, необходимо проведение дополнительных исследований для определения его прогностической роли в отношении данного онкозаболевания [17].

Khog LY с соавторами изучили возможность использования гиперэкспрессии Ki-67 для оценки прогрессирования рака предстательной железы на когорте, состоящей из 478 пациентов. Проведение регрессионного анализа позволило установить, что гиперэкспрессия Ki-67 значимо связана с развитием отдаленных метастазов ($p < 0,0001$), раково-специфической смертностью ($p = 0,0007$) и общей смертностью ($p = 0,01$) [21]. Vorre M с соавторами оценили прогностическое значение экспрессии VCL-2 и Ki-67 у 114 пациентов с раком предстательной железы, средний срок наблюдения за которыми составил 15 лет. По данным авторов, наиболее благоприятный прогноз отмечался среди пациентов, в отношении которых был продемонстрирован отрицательный результат окрашивания на VCL-2 и низкий уровень экспрессии Ki-67 [9].

Обсуждение результатов

Целью данного исследования являлась оценка прогностического значения тканевых биомаркеров в определении исходов рака предстательной железы. В настоящее время в

Республике Казахстан простат-специфический антиген является единственным широко используемым биомаркером в диагностике рака предстательной железы [6]. Его уровень является непрерывным параметром: чем выше значение, тем больше вероятность рака предстательной железы. Так, существует только 6,6% вероятность рака простаты, если уровень ПСА составляет 0-0,5 нг/мл и 26,9% вероятность рака простаты, если уровень ПСА колеблется в пределах 3,1-4,0 нг/мл. В то же время, не существует единого мнения относительно того, что является верхней границей нормы, но, в целом, концентрация до 4,0 нг/мл считается нормальной [5].

Поскольку роль простат-специфического антигена в диагностике рака предстательной железы является неоспоримой, данный обзор посвящен оценке новых перспективных биомаркеров, еще не нашедших своего применения в повседневной клинической практике онкоурологии. Все маркеры, включенные в данный обзор, могут определяться при помощи иммуногистохимических исследований образцов тканей предстательной железы, полученных при помощи биопсии или простатэктомии. Анализ доступных литературных источников позволил нам выявить 9 белковых молекул, чья способность предсказывать значимые клинические исходы заболевания (выживаемость и смертность) оценивалась в ходе клинических исследований.

Необходимо отметить, что наиболее целесообразным с клинической точки зрения является исследование биомаркеров в тканях, полученных при помощи биопсии, а не простатэктомии. Причиной этого служит тот факт, что простатэктомия сама по себе оказывает модифицирующее действие на исходы заболевания и образцы тканей, полученные с ее помощью, не позволяют в полной мере судить о течении заболевания и его исходах [51]. В этой связи необходимо отметить, что лишь 5 исследований, включенных в данный обзор, основывались на исследовании материалов, полученных при помощи биопсии.

В целом, те из белковых молекул, которые способствуют инвазии тканей и развитию

метастазов (ALDH1A1, Vcl-2, Ki-67, p53, p16, MMP-9), оказывают и наиболее сильное влияние на прогноз рака простаты. При этом, повышенный уровень ALDH1A1 оказывает значимое влияние как на общую смертность ($P=0,0066$), так и на раково-специфичную смертность ($P=0,0062$) [27]. Гиперэкспрессия биомаркера COX-2, способствующего ангиогенезу, значимо связана с худшим прогнозом в отношении раково-специфичной смертности и выживаемости без прогрессирования заболевания [8].

Однако для того, чтобы вынести окончательное суждение о перспективах использования тканевых биомаркеров в клинической практике, необходимо дополнительное проведение проспективных когортных исследований, основанных на большем количестве образцов тканей предстательной железы, полученных с использованием биопсии.

Заключение

Рак предстательной железы является заболеванием, чья актуальность будет только возрастать в перспективе ближайших десятилетий. Это, в значительной степени, связано со старением населения и укоренением европейского образа жизни и питания. Поскольку благодаря социальным реформам, проводимым Правительством, в Казахстане отмечается увеличение продолжительности жизни и рост общего благополучия населения, следует ожидать повышения значимости рака простаты как онкопатологии. В связи с этим, поиск высокоточных методов диагностики рака предстательной железы, позволяющих устанавливать диагноз на ранней стадии и прогнозировать исходы заболевания для своевременного назначения эффективных методов лечения, является весьма перспективным. В доступной литературе существует ограниченное количество публикаций по перспективам использования тканевых биомаркеров для оценки прогнозов рака предстательной железы, что обосновывает необходимость проведения проспективных когортных исследований. Также, представляется целесообразной оценка сочетанного воздействия белков, принадлежащих к различным

функциональным группам, что позволит расширить понимание спектра их воздействия на течение и исходы заболевания и создаст условия для разработки индивидуализированных схем лечения.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Е. Оспанов, Ю. Семенова, Ш. Токанова, М. Даулетьярова и Н. Кулабухова провели поиск и отбор статей для включения в обзор, подготовили первоначальный текст обзора, который был дополнен и исправлен Т. Адылхановым и М. Муром.

Авторы не получали никакого финансирования для проведения данного исследования.

Данное исследование выполнено в рамках диссертационной работы Е. Оспанова на соискание степени PhD.

Литература:

1. Бирюков В.А., Корякин О.Б., Свиридова Т.В. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы // Российский онкологический журнал. 2005. № 4. С. 46—50
2. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Когортные исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015. №3. С. 5-16
3. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 5-17.
4. Зезеров Е.Г. Гормональные и молекулярно-биологические факторы патогенеза рака предстательной железы // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 2. С. 174—181
5. Пожарский К.М., Леeman Е.Е. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях // Материалы III Съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Минск, 25-28 мая 2004 г. С. 113—116
6. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан № 8 от 8 января 2013 года «О внедрении скрининга на раннее выявление рака пищевода, желудка, печени и предстательной железы в пилотных регионах. Доступно: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31315056 (по состоянию на 25.11.2017 г.)

7. Фильченков Ф.А. Терапевтическое использование модуляторов апоптоза в онкологической практике: реалии и перспективы // «Онкология XXI»: Труды науч.-практ. конф., Киев, 9-10 октября 2003 г. С. 10.
8. Bin W., He W., Feng Z., Xiangdong L., Yong C., Lele K., Hongbin Z., Honglin G. Prognostic relevance of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in Chinese patients with prostate cancer. *Acta Histochem* 2011;113:131–6
9. Borre M., Stausbol-Gron B., Nerstrom B., Overgaard J. Immunohistochemical BCL-2 and Ki-67 expression predict survival in prostate cancer patients followed expectantly. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998;1:268–75
10. Boxler S., Djonov V., Kessler T.M., Hlushchuk R., Bachmann L.M., Held U., Markwalder R., Thalmann G.N. Matrix metalloproteinases and angiogenic factors: predictors of survival after radical prostatectomy for clinically organ-confined prostate cancer? *Am J Pathol.* 2010;177:2216–24
11. Bruno S., Darzynkiewicz Z. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. *Cell Proliferation* 1992; 25 (1): 31–40
12. Bullwinkel J., Baron-Lühr B., Lüdemann A., Wohlenberg C., Gerdes J., Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J. Cell. Physiol* 2006; 206 (3): 624–35
13. Chakravarti A., Heydon K., Wu C.L., Hammond E., Pollack A., Roach M., Wolkov H., Okunieff P., Cox J., Fontanesi J., Abrams R., Pilepich M., Shipley W. Loss of p16 expression is of prognostic significance in locally advanced prostate cancer: an analysis from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 86-10. *J Clin Oncol* 2003;21:3328–34
14. Concato J., Jain D., Li W.W., Risch H.A., Uchio E.M., Wells C.K. Molecular markers and mortality in prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Dec;100(6):1259-63.
15. Cuylen S., Blaukopf C., Politi A.Z., Müller-Reichert T., Neumann B., Poser I., Ellenberg J., Hyman A.A., Gerlich D.W. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature* 2016; 535 (7611): 308–12
16. Darzynkiewicz Z., Zhao H., Zhang S., Lee M.Y., Lee E.Y., Zhang Z. Initiation and termination of DNA replication during S phase in relation to cyclins D1, E and A, p21WAF1, Cdt1 and the p12 subunit of DNA polymerase δ revealed in individual cells by cytometry. *Oncotarget* 2015; 6 (14): 11735–50
17. Dunsmuir W.D., Gillett C.E., Meyer L.C., Young M.P., Corbishley C., Eeles R.A., Kirby R.S. Molecular markers for predicting prostate cancer stage and survival. *BJU Int* 2000;86:869–7
18. Fero M.L., Rivkin M., Tasch M., Porter P., Carow C.E., Firpo E., Polyak K., Tsai L.H., Broudy V., Perlmutter R.M., Kaushansky K., Roberts J.M. A syndrome of multiorgan hyperplasia with features of gigantism, tumorigenesis, and female sterility in p27(Kip1)-deficient mice. *Cell* 1996;85 (5): 733–44
19. Gleave M.E., Miyake H., Goldie J., Nelson C., Tolcher A. Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides. *Urology.* 1999 Dec;54(6A Suppl):36-46
20. Hla T., Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1992; U.S.A. 89 (16): 7384–8
21. Khor L.Y., Bae K., Paulus R., Al-Saleem T., Elizabeth H.M., Grignon D.J., Che M., Venkatesan V., Byhardt R.W., Rotman M., Hanks G.E., Sandler H.M., Pollack A. MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. *Am J Clin Oncol* 2009;27:3177–84
22. Krajewska M., Krajewski S., Epstein J.I., Shabaik A., Sauvageot J., Song K., Kitada S., Reed J.C. Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-X, and mcl-1 expression in prostate cancers. *Am J Pathol.* 1996 May;148(5):1567-76
23. Kudahetti S., Fisher G., Ambroisine L., Foster C., Reuter V., Eastham J., Møller H., Kattan M.W., Cooper C.S., Scardino P., Cuzick J., Berney D.M. p53 immunochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU Int* 2009;104:20–4
24. Kudahetti S.C., Fisher G., Ambroisine L., Prowse D., Kattan M.W., Foster C.S., Møller H., Oliver T., Fletcher A., Cooper C., Reuter V., Scardino P., Cuzick J., Berney D.M. Immunohistochemistry for p16, but not Rb or p21, is an independent predictor of prognosis in

conservatively treated, clinically localised prostate cancer. *Pathology* 2010;42:519–23

25. Lavi A., Cohen M. Prostate cancer early detection using PSA – current trends and recent updates. *Harefuah*. 2017 Mar;(3):185-188

26. Lipponen P., Vesalainen S. Expression of the apoptosis suppressing protein bcl-2 in prostatic adenocarcinoma is related to tumor malignancy. *Prostate*. 1997 Jun 15;32(1):9-15

27. Li T., Su Y., Mei Y., Leng Q., Leng B., Liu Z., Stass S.A., Jiang F. ALDH1A1 is a marker for malignant prostate stem cells and predictor of prostate cancer patients' outcome. *Lab Invest* 2010;90:234–44

28. Mahal B.A., Chen Y.W., Muralidhar V., Mahal A.R., Choueiri T.K., Hoffman K.E., Hu J.C., Sweeney C.J., Yu J.B., Feng F.Y., Kim S.P., Beard C.J., Martin N.E., Trinh Q.D., Nguyen P.L. Racial disparities in prostate cancer outcome among prostate-specific antigen screening eligible populations in the United States. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):1098-1104

29. Menter D.G., Schilsky R.L., DuBois R.N. Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward. *Clin. Cancer Res* 2010; 16 (5): 1384–90

30. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. *The Journal of Biological Chemistry* 1999;274 (31): 21491–4

31. Nakayama K., Ishida N., Shirane M., Inomata A., Inoue T., Shishido .N, Horii I., Loh D.Y., Nakayama K. Mice lacking p27(Kip1) display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell* 1996; 85 (5): 707–20

32. Nobori T., Miura K., Wu D.J., Lois A., Takabayashi K., Carson D.A. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994; 368 (6473): 753–6

33. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Prostate Cancer Screening. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2017. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65945/>

34. Pereira F., Rosenmann E., Nylén E., Kaufman M., Pinsky L., Wrogemann K. The 56 kDa androgen binding protein is an aldehyde dehydrogenase. *Biochem Biophys. Res. Commun* 1991;175 (3): 831–8

35. Polyak K., Lee M.H., Erdjument-Bromage H., Koff A., Roberts J.M., Tempst P., Massagué J. Cloning of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell* 2004; 78 (1): 59–66

36. Pollack A., Cowen D., Troncoso P., Zagars G.K., von Eschenbach A.C., Meistrich M.L., McDonnell T. Molecular markers of outcome after radiotherapy in patients with prostate carcinoma: Ki-67, bcl-2, bax, and bcl-x. *Cancer* 2003;97:1630–8

37. Rahmanzadeh R., Hüttmann G., Gerdes J., Scholzen T. Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis. *Cell Prolif* 2007; 40 (3): 422–30

38. Rayess H., Wang M.B., Srivatsan E.S. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *International Journal of Cancer* 2012;130 (8): 1715–25

39. Revelos K., Petraki C., Gregorakis A., Scorilas A., Papanastasiou P., Tenta R., Koutsilieris M. p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In vivo* 2005;19:911–20

40. Richardsen E., Uglehus R.D., Due J., Busch C., Busund L.T. COX-2 is overexpressed in primary prostate cancer with metastatic potential and may predict survival. A comparison study between COX-2, TGF-beta, IL-10 and Ki67. *Cancer Epidemiol* 2010;34:316–22

41. Ritter M.A., Gilchrist K.W., Voytovich M., Chappell R.J., Verhoven B.M. The role of p53 in radiation therapy outcomes for favorable-to-intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:574–80

42. Sivaraman A. Bhat KRS. Screening and Detection of Prostate Cancer-Review of Literature and Current Perspective. *Indian J Surg Oncol*. 2017 Jun;8(2):160-168

43. Sonnenblick A., Francis P.A., Azim H.A., de Azambuja E., Nordenskjöld B., Gutiérrez J., Quinaux E., Mastropasqua M.G., Ameye L., Anderson M., Lluch A., Gnant M., Goldhirsch A., Di Leo A., Barnadas A., Cortes-Funes H., Piccart M., Crown J. Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor

positive breast cancer. *European Journal of Cancer* 2015; 51 (12): 1481–9

44. Van den Steen P.E., Dubois B., Nelissen, I., Rudd P.M., Dwek R.A., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; 37(6): 375–536

45. Vis A.N., Noordzij M.A., Fitoz K., Wildhagen M.F., Schroder F.H., van der Kwast T.H. Prognostic value of cell cycle proteins p27(kip1) and MIB-1, and the cell adhesion protein CD44s in surgically treated patients with prostate cancer. *Br J Urol* 2000;164:2156–61

46. WHO (2011). Global Status Report on Non-Communicable Diseases 2010. Geneva: WHO. Доступ: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ (дата посещения: 25.11.2017)

47. WHO (2013). The top 10 causes of death. Доступно: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (дата посещения: 25.11.2017)

48. World Cancer Report. 2014. С. 17. Доступно: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (дата посещения: 25.11.2017)

49. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M., Hayes M.M., Gelmon K.A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet. Oncology* 2010; 11 (2): 174–83

50. Zelefsky M.J., Eastham J.A., Sartor A.O. Cancer of the prostate. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1220-71

51. Zhao L., Yu N., Guo T., Hou Y., Zeng Z., Yang X., Hu P., Tang X., Wang J., Liu M. Tissue biomarkers for prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jun;23(6):1047-54

References:

1. Biryukov V.A., Koryakin O.B., Sviridova T.V. Lechenie gormonorezistentnogo raka predstatelnoy zhelezyi [The treatment of hormone resistant prostate cancer]. *Ross. onkol. Zhur* [Russian journal of oncology]. 2005. № 4. pp. 46–50 [in Russian]

2. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Kogortnyie issledovaniya v zdravookhraneni [Cohort studies

in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 5-16 [in Russian]

3. Grijbovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Issledovaniya tipa «sluchay-kontrol» v zdravookhraneni [Case-control studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015. № 4. pp. 5-17. [in Russian]

4. Zezerov E. G. Gormonalnyie i molekulyarno-biologicheskie faktoryi patogenez raka predstatelnoy zhelezyi [Hormonal and molecular-biological factors of pathogenesis of prostate cancer]. *Voprosy onkologii* [Problems in Oncology]. 2001 (47). № 2. pp. 174–181 [in Russian]

5. Pozharskiy K.M., Leeman E.E. Prognosticheskoe i predskazatelnoe znachenie immunogistohimicheskikh markerov pri onkologicheskikh zbolevaniyah [Prognostic and predictive significance of immunohistochemical markers in oncological disorders]. *Mater. III S'ezda onkol. i radiol. stran SNG*, Minsk [Abstract book of the Third Congress of Oncologists and Radiologists of CIF]. Minsk 2004. May, 25-28. pp. 113–116 [in Russian]

6. Prikaz i.o. Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazahstan № 8 ot 8 yanvarya 2013 goda «O vnedrenii skrininga na rannee vyyavlenie raka pishevoda, zheludka, pecheni i predstatelnoy zhelezyi v pilotnyih regionah [Order of the acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan No. 8 of January 8, 2013 “On the introduction of screening for early detection of esophageal, stomach, liver and prostate cancers in pilot regions”] [in Russian]. Available at: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31315056 (date of access 25.11.2017)

7. Filchenkov F.A. Terapevticheskoe ispolzovanie modulyatorov apoptoza v onkologicheskoy praktike: realii i perspektivy. «Onkologiya XXI»: *Trudy nauch.-prakt. Konf.* [“Oncology XXI”: Abstract book of scientific conference]. Kiev. 2003, October 9–10. P. 10 [in Russian]

8. Bin W., He W., Feng Z., Xiangdong L., Yong C., Lele K., Hongbin Z., Honglin G. Prognostic relevance of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in Chinese patients with prostate cancer. *Acta Histochem* 2011;113:131–6

9. Borre M., Stausbol-Gron B., Nerstrom B., Overgaard J. Immunohistochemical BCL-2 and

Ki-67 expression predict survival in prostate cancer patients followed expectantly. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998;1:268–75

10. Boxler S., Djonov V., Kessler T.M., Hlushchuk R., Bachmann L.M., Held U., Markwalder R., Thalmann G.N. Matrix metalloproteinases and angiogenic factors: predictors of survival after radical prostatectomy for clinically organ-confined prostate cancer? *Am J Pathol* 2010;177:2216–24

11. Bruno S., Darzynkiewicz Z. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. *Cell Proliferation.* 1992; 25 (1): 31–40

12. Bullwinkel J., Baron-Lühr B., Lüdemann A., Wohlenberg C., Gerdes J., Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J. Cell. Physiol.* 2006; 206 (3): 624–35

13. Chakravarti A., Heydon K., Wu C.L., Hammond E., Pollack A., Roach M., Wolkov H., Okunieff P., Cox J., Fontanesi J., Abrams R., Pilepich M., Shipley W. Loss of p16 expression is of prognostic significance in locally advanced prostate cancer: an analysis from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 86-10. *J Clin Oncol.* 2003;21:3328–34

14. Concato J., Jain D., Li W.W., Risch H.A., Uchio E.M., Wells C.K. Molecular markers and mortality in prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Dec;100(6):1259-63.

15. Cuylen S., Blaukopf C., Politi A.Z., Müller-Reichert T., Neumann B., Poser I., Ellenberg J., Hyman A.A., Gerlich D.W. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature.* 2016; 535 (7611): 308–12

16. Darzynkiewicz Z., Zhao H., Zhang S., Lee M.Y., Lee E.Y., Zhang Z. Initiation and termination of DNA replication during S phase in relation to cyclins D1, E and A, p21WAF1, Cdt1 and the p12 subunit of DNA polymerase δ revealed in individual cells by cytometry. *Oncotarget.* 2015; 6 (14): 11735–50

17. Dunsmuir W.D., Gillett C.E., Meyer L.C., Young M.P., Corbishley C., Eeles R.A., Kirby R.S. Molecular markers for predicting prostate cancer stage and survival. *BJU Int.* 2000;86:869–7

18. Fero M.L., Rivkin M., Tasch M., Porter P., Carow C.E., Firpo E., Polyak K., Tsai L.H., Broudy V., Perlmutter R.M., Kaushansky K., Roberts J.M. A syndrome of multiorgan

hyperplasia with features of gigantism, tumorigenesis, and female sterility in p27(Kip1)-deficient mice. *Cell.* 1996;85 (5): 733–44

19. Gleave M.E., Miayake H., Goldie J., Nelson C., Tolcher A. Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides. *Urology.* 1999 Dec;54(6A Suppl):36–46

20. Hla T., Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1992; U.S.A. 89 (16): 7384–8

21. Khor L.Y., Bae K., Paulus R., Al-Saleem T., Elizabeth Hammond M., Grignon D.J., Che M., Venkatesan V., Byhardt R.W., Rotman M., Hanks G.E., Sandler H.M., Pollack A. MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. *Am J Clin Oncol* 2009;27:3177–84.

22. Krajewska M., Krajewski S., Epstein J.I., Shabaik A., Sauvageot J., Song K., Kitada S., Reed J.C. Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-X, and mcl-1 expression in prostate cancers. *Am J Pathol.* 1996 May;148(5):1567-76

23. Kudahetti S., Fisher G., Ambroisine L., Foster C., Reuter V., Eastham J., Møller H., Kattan M.W., Cooper C.S., Scardino P., Cuzick J., Berney D.M. p53 immunohistochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU Int* 2009;104:20–4

24. Kudahetti S.C., Fisher G., Ambroisine L., Prowse D., Kattan M.W., Foster C.S., Møller H., Oliver T., Fletcher A., Cooper C., Reuter V., Scardino P., Cuzick J., Berney D.M. Immunohistochemistry for p16, but not Rb or p21, is an independent predictor of prognosis in conservatively treated, clinically localised prostate cancer. *Pathology.* 2010;42:519–23

25. Lavi A., Cohen M. Prostate cancer early detection using PSA – current trends and recent updates. *Harefuah.* 2017 Mar;(3):185-188

26. Lipponen P., Vesalainen S. Expression of the apoptosis suppressing protein bcl-2 in prostatic adenocarcinoma is related to tumor malignancy. *Prostate.* 1997 Jun 15;32(1):9-15

27. Li T., Su Y., Mei Y., Leng Q., Leng B., Liu Z., Stass S.A., Jiang F. ALDH1A1 is a marker for malignant prostate stem cells and predictor of

prostate cancer patients' outcome. *Lab Invest* 2010;90:234–44

28. Mahal B.A., Chen Y.W., Muralidhar V., Mahal A.R., Choueiri T.K., Hoffman K.E., Hu J.C., Sweeney C.J., Yu J.B., Feng F.Y., Kim S.P., Beard C.J., Martin N.E., Trinh Q.D., Nguyen P.L. Racial disparities in prostate cancer outcome among prostate-specific antigen screening eligible populations in the United States. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1098-1104

29. Menter D.G., Schilsky R.L., DuBois R.N. Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16(5): 1384–90

30. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. *The Journal of Biological Chemistry.* 1999;274 (31): 21491–4

31. Nakayama K., Ishida N., Shirane M., Inomata A., Inoue T., Shishido N., Horii I., Loh D.Y., Nakayama K. Mice lacking p27(Kip1) display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell.* 1996; 85 (5): 707–20

32. Nobori T., Miura K., Wu D.J., Lois A., Takabayashi K., Carson D.A. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994; 368 (6473): 753–6

33. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Prostate Cancer Screening. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2017. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65945/>

34. Pereira F., Rosenmann E., Nylén E., Kaufman M., Pinsky L., Wroegemann K. The 56 kDa androgen binding protein is an aldehyde dehydrogenase. *Biochem Biophys. Res. Commun* 1991;175 (3): 831–8

35. Polyak K., Lee M.H., Erdjument-Bromage H., Koff A., Roberts J.M., Tempst P., Massagué J. Cloning of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell* 2004; 78 (1): 59–66

36. Pollack A., Cowen D., Troncso P., Zagars G.K., von Eschenbach A.C., Meistrich M.L., McDonnell T. Molecular markers of outcome after radiotherapy in patients with prostate carcinoma: Ki-67, bcl-2, bax, and bcl-x. *Cancer.* 2003;97:1630–8

37. Rahmzadeh R., Hüttmann G., Gerdes J., Scholzen T. Chromophore-assisted light

inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis. *Cell Prolif* 2007; 40 (3): 422–30

38. Rayess H., Wang M.B., Srivatsan E.S. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *International Journal of Cancer* 2012;130 (8): 1715–25

39. Revelos K., Petraki C., Gregorakis A., Scorilas A., Papanastasiou P, Tenta R., Koutsilieris M. p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In vivo* 2005;19:911–20

40. Richardsen E., Uglehus R.D., Due J., Busch C., Busund L.T. COX-2 is overexpressed in primary prostate cancer with metastatic potential and may predict survival. A comparison study between COX-2, TGF-beta, IL-10 and Ki67. *Cancer Epidemiol.* 2010;34:316–22

41. Ritter M.A., Gilchrist K.W., Voytovich M., Chappell R.J., Verhoven B.M. The role of p53 in radiation therapy outcomes for favorable-to-intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:574–80

42. Sivaraman A., Bhat K.R.S. Screening and Detection of Prostate Cancer-Review of Literature and Current Perspective. *Indian J Surg Oncol.* 2017. Jun;8(2):160-168

43. Sonnenblick A., Francis P.A., Azim H.A., de Azambuja E. Nordenskjöld B., Gutiérrez J., Quinaux E., Mastropasqua M.G., Ameye L., Anderson M., Lluch A., Gnant M., Goldhirsch A., Di Leo A., Barnadas A., Cortes-Funes H., Piccart M., Crown J. Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer. *European Journal of Cancer.* 2015; 51 (12): 1481–9

44. Van den Steen, Nelissen I.; Rudd P.M.; Dwek R.A. Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; 37(6): 375–536

45. Vis AN, Noordzij MA, Fitoz K, Wildhagen MF, Schroder FH, van der Kwast TH. Prognostic value of cell cycle proteins p27(kip1) and MIB-1, and the cell adhesion protein CD44s in surgically treated patients with prostate cancer. *Br J Urol* 2000;164:2156–61

46. WHO (2011). Global Status Report on Non-Communicable Diseases 2010. Geneva: WHO. Available at: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ (date of access: 25.11.2017)
47. WHO (2013). The top 10 causes of death. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (date of access: 25.11.2017)
48. World Cancer Report. — 2014. — С. 17. Available at: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (date of access: 25.11.2017)
49. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M., Hayes M.M., Gelmon K.A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet Oncology*. 2010; 11 (2): 174–83
50. Zelefsky M.J., Eastham J.A., Sartor A.O: Cancer of the prostate. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1220-71.
51. Zhao L., Yu N., Guo T., Hou Y., Zeng Z., Yang X., Hu P., Tang X., Wang J., Liu M. Tissue biomarkers for prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jun;23(6):1047-54

Контактная информация:

Оспанов Ерлан – PhD докторант кафедры онкологии Государственного медицинского университета г. Семей. г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева 103;

E-mail: erlan-ospanov-87@mail.ru

Телефон: сот: 877470520980

Мазмұны

Ғылыми зерттеулер методологиясы

Шарашова Е.Е., Холматова К.К., Горбатова М.А., Гржибовский А.М.
SPSS статистикалық бағдарламалар пакетін пайдаланумен денсаулық сақтаудағы Кокс регрессиясын қолдану

Біртума зерттеулер

Немальцова Е.В., Сухина Е.Н., Сухин В.С.
Аналақы бездердің обыры кезеңдеріндегі HE-4 ісік маркерінің диагностикалық маңыздылығы

Олжаев С.Т., Лазарев А.В.
Гепатоцеллюлярлы обыр кезіндегі жанама эндотелиотропты терапиясы

Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Косымбаева Е.О., Жабагина А.С., Назарова А.Р.
Гипофракцияланған сәулелік терапияның бастапқы және шеткері нәтижелерін талдау және бұл әдісті сүт безі обырын кешенді емдеу бағдарламасына енгізу

Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Жабагина А.С., Раисов Д.Т.
Сүт безі обырының адьюванттық сәулелік терапиясының режимдеріне байланысты ұзақ нәтижелерін талдау

Жабагина А.С., Косымбаева Е.О., Адылханов Т.А., Байсалбаева А.С., Жабагин К.Т., Раисов Д.Т.
Сүт безі қатерлі ісігінің сәулелік терапиясының стандартты, гипофракцияланған және динамикалық режимде емдеудің косметикалық нәтижелерін салыстырмалы бағалау

Каражанова Л.К., Насымбеков М.Р., Хайдарова О.В., Орехов А.Ю., Оспанова М.М.
Новые аспекты лечения хронической сердечной недостаточности: фокус на антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Токтаров Е.Н., Жанаспаев М.А., Тлемисов А.С., Бокембаев Н.А., Ерыгина Л.А., Мысаев А.О.
Соңғы элемент әдісімен құлыптамалы штифттерді математикалық модельдеу

Әдебиеттерге шолу

Чункаева Д.Д., Мансурова А.А.
Туберкулез және дәріге төзімділіктің микробиологиялық диагностикасы бойынша сұрақтар. Әдебиеттерді шолу

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Кулабухова Н.С., Даулетьярова М.А., Мур М.А.
Қуықасты безінің қатерлі ісігінің диагностикасында иммуногистохимиялық зерттеулер

Table Of Contents

Research methodology

5-27 **Sharashova Ye.Ye., Kholmatoва K.K., Gorbatoва M.A., Grijbovski A.M.**
Cox regression in health sciences using SPSS software

Original articles

28-42 **Nemaltsova K.V., Sukhina Ye.M., Sukhin V.S.**
Diagnostic significance of the HE-4 tumor marker in the staging of ovarian cancer

43-52 **Olzhayev S.T., Lazarev A.V.**
Auxiliary endothelium-trophic therapy at hepatocellular carcinoma

53-66 **Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S., Kossymbayeva Ye.O., Zhabagina A.S., Nazarova A.R.**
The analysis of the early and long-term results of the hypofractionated radiation therapy and implementation of this method in the complex treatment program of breast cancer

67-77 **Kossymbayeva Ye.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S., Zhabagina A.S., Raisov D.T.**
Long-term treatment results for breast cancer patients depending on adjuvant regimes of radiation therapy.

78-87- **Zhabagina A.S., Kossymbayeva Ye.O., Adylkhanov T.A., Baissalbayeva A.S., Zhabagin K.T., Raisov D.T.**
Comparative evaluation of cosmetic results of treatment in standard, accelerated hypofraction and dynamic modes of radiation therapy of breast cancer

88-100 **Karazhanova L.K., Nasymbekov M.R., Khaidarova O.V., Orekhov A.Yu., Ospanova M.M.**
New aspects of treatment of chronic heart failure: focus on antagonists of mineralocorticoid receptors

101-115 **Tokhtarov Ye.N., Zhanaspayev M.A., Tlemisov A.S., Bokembayev N.A., Yerygina L.A., Myssayev A.O.**
Mathematical modeling of interlocking nails by the finite element method

Reviews

116-130 **Chunkayeva D.D., Mansurova A.A.**
To the question of microbiological diagnosis of tuberculosis and drug resistance. Literature review

131-146 **Ospanov E.A., Adylkhanov T.A., Tokanova Sh.E., Semenova Yu.M., Kulabukhova N.S., Dauletjarova M.A., Moore M.A.**
Immunohistochemistry in the diagnostics of prostate cancer

Государственный медицинский университет города Семей

Редакционно-издательский отдел.

071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Подписано в печать 28.12.2017 г.

Формат 60x90/8. Печать цифровая.

Усл. п. л. 18,5.

Тираж 500 экз.