

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



Победитель VIII  
Национального  
конкурса  
«Золотая Литера»  
в номинации  
«Лучшее  
специализированное,  
отраслевое издание»  
(2012)

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь  
для опубликования результатов диссертационных исследований  
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных  
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

**Исполняющий обязанности главного редактора**

Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКШЕР (США)	Т. В. МОХОРТ
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	А. Г. МРОЧЕК
А. В. ВОРОБЕЙ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	В. И. ПОКРОВСКИЙ (РОССИЯ)
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	В. Б. СМЫЧЕК
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	Н. Ф. СОРОКА
И. А. КАРПОВ	В. И. ТЕРНОВ
М. К. КЕВРА	Л. П. ТИТОВ
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)	Е. Д. ЧЕРСТВЫЙ
С. А. КРАСНЫЙ	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)
А. И. КУБАРКО	

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

Е. Л. БОГДАН	С. П. РУБНИКОВИЧ
Н. И. БОЯРСКАЯ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Л. Н. КЕДА	И. О. СТОМА
Е. Н. КРОТКОВА	А. В. СУКАЛО
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	А. Н. ЧУКАНОВ
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	В. Д. ШИЛО
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	А. Т. ЩАСТНЫЙ



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 12(897)/2021

Journal awarded  
of the Diploma  
of the Supreme Council  
of The BSSR (1974)



Winner  
of the VIII National  
contest "Zolotaja Litera"  
in the nomination  
"The best specialized  
publication"  
(2012)

Included in the list of the scientific editions  
of the Republic of Belarus for publication  
of medical and biological dissertation research results

The journal is included  
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)

**Acting Editor-in-Chief** Yury K. ABAYEV

**Editorial board:**

M. V. BUHLER (Germany)	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
I. V. VASILEVSKIY	D. A. MOROZOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	T. V. MOKHORT
I. D. VOLOTOVSKIY	A. G. MROCHEK
A. V. VARABEI	E. L. NASONOV (Russia)
G. L. GUREVICH	D. L. PINEVICH
Y. G. DZEHTSIAROU	V. I. POKROVSKIY (Russia)
I. I. DEDOV (Russia)	J. PFEIFER (Austria)
L. DUBUSKE (USA)	E. I. SLOBOZHANINA
V. V. EVSTIGNEEV	V. B. SMYCHOK
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	N. F. SOROKA
I. A. KARPOV	V. I. TERNOV
M. K. KEVRA	L. P. TITOV
V. N. KOVALENKO (Ukraine)	E. D. CHERSTVY
S. A. KRASNY	A. G. CHUCHALIN (Russia)
A. I. KUBARKO	

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

E. L. BOGDAN	S. P. RUBNIKOVICH
N. I. BOYARSKAYA	A. V. SIKORSKIY
M. L. VISHNEVETSKY	V. A. SNEZHITSKIY
M. A. GERASIMENKO	A. G. STAROVOYTOV
L. N. KEDA	I. O. STOMA
E. N. KROTKOVA	A. V. SUKALO
N. N. KUDENCHUK	A. N. CHUKANOV
V. P. MIKHAYLOVSKIY	V. D. SHILO
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	A. T. SHCHASTNY

*От редакции* ..... 4

*Editorial note*

### Клиническая медицина

### Clinical Medicine

**Суркова Л. К., Дюсьмикеева М. И., Залуцкая О. М.,  
Николенко Е. Н., Стринович А. Л., Шаламовский В. В.**  
Нетуберкулезный микобактериоз легких:  
морфологические проявления и особенности  
диагностики ..... 5

**Surkova L. K., Dziusmikeyeva M. I., Nikolenka A. M.,  
Strinovich A. L., Shalamousky V. V.** Non-tuberculosis  
pulmonary mycobacteriosis: morphological manifestations  
and diagnostic features

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Гаврилик А. А.** Клиентоориентированные векторы  
для продвижения экспорта медицинских услуг  
в Гродненской области ..... 13

**Скрягина Е. М.** Стратегические подходы в борьбе  
с туберкулезом для достижения глобальных целей  
здравоохранения ..... 21

**Gavrilic A. A.** Customized-oriented vectors for promoting  
the export of medical services in the Grodno region

**Skrahina A. M.** Strategic approaches in the  
struggle with tuberculosis to achieve global health goals

### Лекции и обзоры

### Lectures and Reviews

**Дорошенко Т. М., Саврицкая А. А., Лекунович Т. В.,  
Северин И. Н., Козловская С. В., Чиж Д. В.,  
Давыдов Д. А., Портянко А. С.** Иммуноterapia  
колоректального рака ..... 24

**Пивоварчик С. Н., Короткевич П. Е.**  
Сравнительный анализ открытой,  
видеоассистированной и роботизированной  
хирургии при раке легкого ..... 37

**Doroshenko T. M., Sauryskaya H. A., Lekunovich T. V.,  
Seviaryn I. N., Kozlovskaya S. V., Chygh D. V.,  
Davydov D. A., Portyanko A. S.** Colorectal cancer  
immunotherapy

**Pivovarchik S. N., Korotkivich P. E.** Comparative  
analyses of open, video-assisted and robotic lung cancer  
surgery

### Срочные публикации

### Urgent Publications

**Панасюк О. В., Могилевец Э. В., Наумов А. В.,  
Горячев П. А.** Коррекция гипергомоцистеинемии  
у пациентов с заболеваниями артерий нижних  
конечностей после реваскуляризации ..... 45

**Дедюля К. Л., Миронович Л. М., Нормантович В. В.,  
Жильцов И. В.** Производство РНК-вакцин как  
стратегия быстрого реагирования на пандемии ..... 52

**Кожанова И. Н.** Оценка медицинских технологий.  
Влияние характеристик технологии и заболевания... 63

**Panasiuk O. V., Mogilevec E. V., Naumov A. V.,  
Goryachev P. A.** Hyperhomocysteinemia correction for  
patients with peripheral arterial diseases of the lower  
extremities after revascularization

**Dziadziulia K. L., Miranovich L. M., Narmantovich V. V.,  
Zhylytsou I. V.** Production of RNA vaccines as a strategy of  
rapid response on pandemics

**Kozhanova I. N.** Research design in health technology  
assessment researchers. Research on the influence  
of the technological factor and external impacts

### Юбилеи

### Anniversaries

**Абельская И. С., Малевич Э. Е.** Основные вехи  
жизненного пути и научной деятельности академика  
А. Н. Михайлова (к 85-летию со дня рождения) ..... 73

**Abelskaya I. S., Malevich E. E.** The main sides  
of life way and scientific activities of academician  
A. N. Mikhaylov (to the 85<sup>th</sup> anniversary)

### Обмен опытом

### Sharing Experience

**Жук Е. Г.** Сравнительная оценка диагностической  
эффективности методов лучевой диагностики  
при раке шейки матки ..... 75

**Zhuk E. G.** Comparative evaluation of diagnostic  
efficiency of radiological methods for cervical cancer

**Дорогие коллеги!**

Согласно определению ВОЗ, «здоровье — это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезни и физических дефектов». Почему так широко дается определение здоровья? Потому что человек существо не только телесное, у него есть душа (стыдливо именуемая психикой) и духовное начало, определяющее связи с окружающим миром.

Одна из особенностей нашего времени — старение населения и значительный рост частоты хронических болезней, на которые приходится 90% расходов системы охраны здоровья в большинстве развитых стран мира. Доля здравоохранения в затратной части мирового бюджета постоянно растет, подтверждая парадокс — чем больше средств инвестируется в медицину, тем дольше проживут люди (большинство с хроническими недугами) и тем больше финансовых ресурсов потребуется в будущем.

Лечение хронических болезней сводится к компенсации имеющихся расстройств путем медикаментозной коррекции, однако достижения фармакологии в этой области достаточно скромные. Заметно снизить бремя большинства хронических заболеваний не удалось. Это подтверждается статистикой об эффективности лекарств против хронических болезней. При этом более 90% лекарств «работают» лишь у 30—50% пациентов (А. Roses). «Большинству людей кажется, что таблетки — это снайперская пуля, без промаха поражающая мишень. На самом деле она больше похожа на осколочный снаряд, бьющий "по площади"» (Е. М. Тареев).

Если используемая стратегия не приводит к успеху, вероятно, следует перейти от «механической» коррекции показателей жизнедеятельности организма к воздействию на причины их возникновения. Существуют разные факторы, лежащие в основе развития хронических болезней, но чаще люди болеют потому, что «неправильно живут» (это не совсем то, что называют «неправильный образ жизни»). Но что значит «неправильно живут»? И как жить «правильно»? Эти вопросы лежат в области, куда медицина обычно не заглядывает, ведь человек для нее лишь физическое тело, тогда как психика (душа) — удел психологии и богословия, а вопросы смысла жизни, без которых невозможно определить, как жить правильно, и вовсе выносятся за рамки науки.

Глубинной проблемой, препятствующей развитию медицины, является отсутствие системного подхода к человеку, его здоровью и болезням. Человек — один из уровней организации живых систем. Таких уровней семь: клетка, орган, организм, группа, организация, общество, наднациональная система, и все они функционируют по единым принципам (J. G. Miller, 1978). Без системного подхода нельзя осознать природу человека, включающую физическое тело — организм и более низкие уровни организации; психику — нематериальную сущность, определяющую взаимодействие между людьми, и духовное начало, определяющее связь человека с более высокими уровнями организации живых систем. Единая система знаний о человеке раздроблена на отдельные, не связанные между собой дисциплины. Физическим телом занимается биология и медицина; психикой (душой) — психология и религия, отчасти психиатрия и философия; процессы в обществе — иерархически более высокий уровень организации живых систем изучают социология, политология, экономика, и представители каждой дисциплины не имеют адекватного представления об остальных. В итоге нет системного видения существующих проблем, а значит — и ключей к поиску решений. Без этого вряд ли возможно достижение декларированных целей здравоохранения.

Что заменяет целостное восприятие человека? Индивидуализм — позиция «каждый сам за себя», глубоко противоречащая системному пониманию природы человека. Это примерно, то же, что преобладание ценности отдельной клетки над всем организмом. Звучит абсурдно. Каждая клетка представляет ценность, однако индивидуализм на уровне клеток грозит смертью всему организму. Точно так же индивидуализм, как преобладающее мировоззрение, грозит гибелью всему обществу. Пока медицина существует в рамках парадигмы «человек — физическое тело, здоровье — нормальные физиологические параметры организма», шансов решить проблему здоровья нет и быть не может.

Дорогие друзья! Завершается 2021 год. Благодарим за преданность журналу «Здравоохранение». К сожалению, COVID-19 помешал осуществить все задуманное, но мы полны творческих планов и вместе с вами обязательно их реализуем. Коронавирус уйдет, хочется надеяться, что у нас останется единство, привязанность и согласие. Сохранить любовь и единение — вот самая значимая духовная задача нашего времени. Дай Боже всем нам благоразумия, взаимного уважения и рассудительности, а еще дух терпения и умение прощать друг друга!

Светлого праздника Рождества Христова и счастливого Нового года!

С уважением,  
профессор



Ю. К. Абаев



Л. К. СУРКОВА, М. И. ДЮСЬМИКЕЕВА, О. М. ЗАЛУЦКАЯ,  
Е. Н. НИКОЛЕНКО, А. Л. СТРИНОВИЧ, В. В. ШАЛАМОВСКИЙ

## НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МИКОБАКТЕРИОЗ ЛЕГКИХ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ

РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

*Комплексное исследование операционно-биопсийного материала в случаях дифференциальной диагностики туберкулеза и микобактериоза, включающее наряду с гистологическим культуральные и молекулярно-биологические исследования тканевых образцов, позволяет диагностировать микобактериоз легких, вызванный нетуберкулезными микобактериями, не установленный ранее другими методами.*

*Показана возможность диагностики микобактериоза на основе молекулярно-генетического исследования парафиновых блоков гистологического биоматериала методом LPA (гибридизация ДНК с линейными зондами) (GenoType Mycobacterium CM/AS).*

*Гистологические изменения при микобактериозе легких характеризовались спектром разнообразных тканевых изменений, сходных с таковыми при туберкулезе с формированием очагов казеозного некроза, эпителиоидно-гигантоклеточных и макрофагальных гранулем с развитием фиброза и лимфоцитарной инфильтрации.*

**Ключевые слова:** микобактериозы, морфологические проявления, диагностика.

*A comprehensive study of the surgical biopsy material in cases of differential diagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis including histological, cultural and molecular studies of tissue samples makes it possible to diagnose pulmonary mycobacteriosis caused by NTMB not previously established by other methods.*

*The possibility of diagnosing mycobacteriosis based on the molecular genetic testing of paraffin blocks of histological biomaterial by the LPA method (DNA hybridization with linear probes) (GenoType Mycobacterium CM / AS) has been shown.*

*The histological changes of the inflammatory process in pulmonary mycobacteriosis were characterized by a spectrum of various tissue changes similar to those in tuberculosis with the formation of foci of caseous necrosis, epithelioid-giant cell and macrophage granulomas with the development of fibrosis and lymphocytic infiltration.*

**Key words:** mycobacteriosis, morphological manifestations, diagnostics.

HEALTHCARE. 2021; 12: 5—12.

### NON-TUBERCULOSIS PULMONARY MYCOBACTERIOSIS: MORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS AND DIAGNOSTIC FEATURES

L. K. Surkova, M. I. Dziusmikeyeva, A. M. Zalutskaya, A. N. Nikolenka, A. L. Strinovich, V. V. Shalamousky

В последние годы в республике отмечается неуклонный рост заболеваемости микобактериозами легких, что в первую очередь связано с внедрением в медицинскую практику современных методов микробиологической диагностики и совершенствованием видовой идентификации микобактерий [1—4]. Диагностика микобактериоза представляет определенные трудности, обусловленные сходством его клинических и рентгенологических проявлений с туберкулезом, отсутствием характерных гистоморфологических признаков микобактериоза, а также в связи с возможным присоединением микобактериоза к туберкулезу и/или неспецифической бронхолегочной патологии [2, 5, 6].

Диагноз микобактериоза устанавливают при наличии у пациента соответствующих клинико-

рентгенологических проявлений заболевания и исключения туберкулеза при условии многократного выделения нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) из биологического материала либо их наличия в пораженной ткани с гранулематозным воспалением [7—9].

Бактериологическая диагностика на сегодняшний день остается достоверным методом, позволяющим выявить НТМБ в биологическом материале и установить диагноз микобактериоза. Клиническую значимость имеют идентификация вида НТМБ и определение их лекарственной чувствительности к противотуберкулезным лекарственным средствам и антибиотикам широкого спектра действия [2, 3].

В последние годы хирургические методы рассматриваются как часть комплексной



диагностики и лечения микобактериоза легких, особенно при неэффективности традиционной диагностики и проводимого консервативного лечения [3, 10, 11]. В этой связи изучение морфологических проявлений микобактериоза легких, несомненно, будет способствовать улучшению диагностики данной патологии.

Цель исследования — изучить морфологические проявления микобактериоза в зависимости от вида НТМБ и возможность диагностики при гистологическом исследовании операционного и/или биопсийного материала легочной ткани и других органов.

### Материал и методы

В исследование включено 38 пациентов (16 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 11 до 73 лет с установленным диагнозом микобактериоза легких и других локализаций, госпитализированных и/или консультированных в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в 2015—2020 гг. В работе были использованы общепринятые методы обследования пациентов фтизиопульмонологического профиля. Ввиду невозможности установления характера патологии во время клиничко-рентгенологического и лабораторного исследований были выполнены хирургические методы диагностики: видеоторакоскопия (ВТС) с биопсией легких — у 30 пациентов, ВТС с биопсией клетчатки переднего средостения — у 1, лобэктомия — у 3, биопсия периферического лимфатического узла — у 2, биопсия печени — у 1, биопсия костной ткани — у 1 пациента.

Алгоритм исследования биопсийного и операционного материала включал наряду с гистологическим исследованием молекулярно-генетическое исследование тканевых образцов с использованием диагностической системы GeneXpert (Xpert MTB/Rif, Cepheid, США) и культивирование тканевых образцов в плотной и жидкой питательной среде в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 (Becton Dickinson, США). Негативный результат теста Xpert MTB/Rif на ДНК МБТ имел диагностическое значение в отношении возможности наличия НТМБ в случаях обнаружения в мазках диагностического материала кислотоустойчивых бактерий (КУБ). Если в пробирке с культурой подтверждалось наличие КУБ, проводили иммунохроматографический экспресс-тест МРТ64 (ТВАг МРТ64, Корея), позволяющий дифферен-

цировать микобактерии туберкулезного комплекса от нетуберкулезных микобактерий.

Видовую принадлежность НТМБ устанавливали молекулярно-генетическим методом гибридизации ДНК МБТ с линейными зондами (LPA) (тест-системы GenoType Mycobacterium CM/AS, Hain LifeScience, Германия). У 9 пациентов данное исследование было проведено при выделении культуры микобактерий из тканевых образцов, у 26 пациентов проводили молекулярно-генетическое исследование методом LPA гистологического биоматериала парафиновых блоков после их депарафинизации по описанной ранее методике [8]. НТМБ были обнаружены в операционном и биопсийном материале у 35 пациентов, только в мокроте — у 3. Обнаружение НТМБ в различном диагностическом материале позволило установить диагноз микобактериоза.

### Результаты и обсуждение

При исследовании мокроты и тканевых образцов *M. avium* выделен у 12 пациентов, *M. intracellulare* — у 1, *M. mucogenicum* — у 5, *M. kansasii* — у 2, *M. xenopi* — у 4, *M. fortuitum* — у 3, *M. scrofulaceum* — у 1, *M. gordonae* — у 1, *M. mucogenicum* и *M. bovis* BCG — у 1, *M. tuberculosis* и *M. avium* — у 2, *M. avium* и *M. fortuitum* — у 1, *M. tuberculosis* и *M. fortuitum* — у 1 пациента. В 4 случаях видовая принадлежность НТМБ не определена — *M. species*. В 5 случаях одновременно были выделены НТМБ из тканевых образцов и мокроты, в том числе у 3 пациентов — одного и того же вида, у 2 — разного вида.

У 13 (34,21%) пациентов возбудителем микобактериоза легких явился комплекс *M. avium* — *M. intracellulare* (MAC). *M. avium* были выделены из операционного материала у 11 пациентов, только из мокроты — у 1 пациента. *M. intracellulare* выделена из операционного материала у 1 пациента. При культивировании биопсийного и операционного материала *M. avium* выделена у 5 пациентов, при молекулярно-генетическом исследовании гистологического биоматериала парафиновых блоков — у 6, только при культивировании мокроты — у 1 пациента (табл. 1).

*M. kansasii* выделена у 2 пациентов при культивировании легочной ткани, полученной при диагностической ВТС. У 1 пациента обнаружены КУБ в ткани легких при окраске гистологических

Таблица 1

## Частота обнаружения НТМБ в различном диагностическом материале

Видовой состав НТМБ	Число наблюдений	Обнаружение НТМБ					Метод обнаружения НТМБ					
		биопсийный (операционный) материал			мокрота		посев	молекуляр	посев	микроскопия КУБ		
		легкие	лимфоузлы	другие органы	только мокрота	мокрота + биопсийный материал	ткань	параф. блок	мокрота	мокрота	ткань	
<i>M. avium</i>	12	10	1		1	5	5	6	1	1	1	
<i>M. xenopi</i>	4	3	—	—	1	—	1	2	1			
<i>M. kansasii</i>	2	2	—	—		—	2				1	
<i>M. scrofulaceum</i>	1	1	—	—		—	—	1	—	—	1	
<i>M. fortuitum</i>	3	2	—	—	1	—	—	2	1	—	—	
<i>M. intracellulare</i>	1	1	—	—		—	1	—	—	—	—	
<i>M. gordonae</i>	1	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	
<i>M. mucogenicum</i>	5	3	1	1	—	—	—	5	—	—	—	
<i>M. species</i>	4	4	—	—	—	—	—	4	—	—	—	
<i>M. mucogenicum</i> + <i>M. bovis</i> BCG	1	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. fortuitum</i>	1	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. avium</i>	2	2	—	—	—	—	—	2	—	—	—	
<i>M. avium</i> + <i>M. fortuitum</i>	1	—	—	1	—	—	—	1	—	—	—	
Всего	абс. (%)	38 (100)	30 (78,94)	2 (5,26)	3 (7,89)	3 (7,89)	5 (13,16)	9 (23,68)	26 (68,42)	3 (7,89)	1 (2,63)	3 (7,89)
	95% ДИ	—	62,8—89,8	-1,8—12,4	-0,7—16,5	-0,7—16,5	2,4—23,9	10,2—37,2	53,6—83,2	-0,7—16,5	-2,4—7,7	-0,7—16,5

срезов по Цилю — Нильсену. У 4 пациентов были выделены *M. Xenopi*: в 1 случае при культивировании операционного материала, в 2 — при молекулярно-генетическом исследовании гистологического биоматериала парафиновых блоков, у 1 пациента культура *M. xenopi* была выделена только из мокроты.

*M. scrofulaceum* выделена у 1 пациента из парафиновых блоков гистологического биоматериала пораженной легочной ткани молекулярно-генетическим методом с одновременным выявлением КУБ в гистологических препаратах, окрашенных по Цилю — Нильсену.

Микобактериоз легких, вызванный *M. fortuitum*, установлен у 3 пациентов: в 2 случаях НТМБ обнаружены в ткани легкого при молекулярно-генетическом исследовании парафиновых бло-

ков гистологического биоматериала, в 1 — *M. fortuitum* были выделены только при культивировании мокроты.

*M. intracellulare* обнаружена у 1 пациента только при культивировании операционного материала легких.

*M. gordonae* (n=1), *M. mucogenicum* (n=5), *M. species* (n=4), *M. mucogenicum* и *M. bovis* BCG (n=1), *M. tuberculosis* и *M. avium* (n=2) *M. tuberculosis* и *M. fortuitum* (n=1), *M. avium* и *M. fortuitum* (n=1) выделены только из парафиновых блоков гистологического биоматериала молекулярно-генетическим методом.

Суммарно у 26 (68,42%, 95% ДИ (53,6—83,2)) пациентов НТМБ обнаружены только в легочной ткани при молекулярно-генетическом исследовании парафиновых блоков гистологического

биоматериала, у 9 (23,68%, 95% ДИ (10,2—37,2)) — при культивировании биопсийного или операционного материала.

Морфологические проявления микобактериального воспаления в легочной ткани или других локализациях изучены на биопсийном и операционном материале у 38 пациентов (табл. 2).

Микобактериальное воспаление в легочной ткани, вызванное *M. avium*, характеризовалось наличием множественных очагов казеоза с инкапсуляцией, местами сгруппированных в виде малой туберкулемы, с выраженным перифокальным фиброзом и лимфоцитарной инфильтрацией.

Выявлялись очаги разной давности, организующиеся и очаги с гранулематозно-фиброз-

ным валом с наличием многоядерных гигантских клеток типа Лангханса. Наряду с указанными изменениями определялись многочисленные мелкие эпителиоидно-макрофагальные гранулемы без некроза с гигантскими многоядерными клетками с перифокальным фиброзом и лимфоцитарной инфильтрацией (рис. 1).

Микобактериальное воспаление, вызванное *M. intracellulare*, отличалось наличием множества мелких полиморфных гранул без некроза, гранулем сливного и конгломерирующего характера, с перифокальной лимфоцитарной инфильтрацией и гигантскими многоядерными клетками. Выявлялись очаги казеозного некроза с инкапсуляцией и инфильтрацией казеоза нейтрофильными лейкоцитами, микобактериальное

Таблица 2

## Морфологические проявления микобактериального воспаления, вызванного НТМБ

Вид НТМБ	Морфологическая характеристика, кол-во наблюдений												
	очаги казеозного некроза	полость	гранулема без некроза	конгломерат гранулем саркоидного типа	гранулема с некрозом	многоядерные гигантские клетки	лимфоцитарный инфильтрат	фиброз	гранулемы в стенке бронха	хр. неспец. продуктивное воспаление	хр. бронхит, бронхоэктазы	крупные лимфоидные скопления	
<i>M. avium</i> (n=12)	11	—	3	3	2	6	11	11	2	—	—	3	
<i>M. intracellulare</i> (n=1)	1	—	1	1	—	1	1	1	1	—	—	1	
<i>M. kansasii</i> (n=2)	1	—	1	1	—	2	2	1	—	—	—	1	
<i>M. fortuitum</i> (n=3)	1	—	—	2	2	1	1	3	—	2	2	1	
<i>M. xenopi</i> (n=4)	3	1	2	—	1	2	3	3	—	2	2	1	
<i>M. scrofulaceum</i> (n=1)	1	—	—	1	—	1	1	1	—	1	—	—	
<i>M. gordonae</i> (n=1)	1	—	—	—	—	1	1	1	1	1	—	—	
<i>M. mucogenicum</i> (n=5)	2	—	2	1	—	2	2	2	—	—	—	—	
<i>M. species</i> (n=4)	2	—	1	1	—	1	2	1	—	—	—	2	
<i>M. avium</i> + <i>M. fortuitum</i> (n=1)	1	—	1	1	—	1	1	1	—	—	—	1	
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. avium</i> (n=2)	1	—	1	—	—	1	1	1	—	—	—	1	
<i>M. tuberculosis</i> + <i>M. fortuitum</i> (n=1)	1	—	—	—	1	1	1	—	—	1	—	—	
<i>M. mucogenicum</i> + <i>M. bovis</i> BCG (n=1)	1	—	1	—	—	—	1	—	—	1	—	—	
Всего	абс. (%)	27 (71,05)	1 (2,63)	13 (34,21)	11 (28,95)	6 (15,79)	20 (52,63)	28 (73,68)	26 (68,42)	4 (10,53)	8 (21,05)	4 (10,53)	11 (28,95)
	95% ДИ	56,6—85,5	-2,4—7,7	19,1—49,3	14,5—43,4	4,2—27,4	36,7—68,5	59,7—87,7	53,6—83,2	0,7—20,3	8,1—34,0	0,7—20,3	14,5—43,4



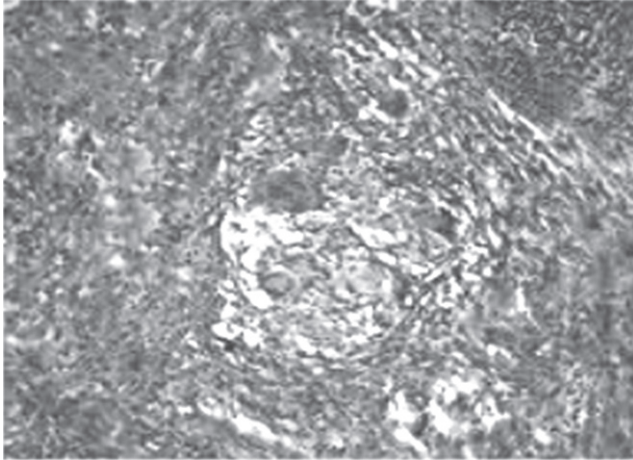


Рис. 1. Гранулематозное воспаление в легочной ткани, вызванное *M. avium*: ненекротизирующаяся гранулема с гигантскими многоядерными клетками, в прилежащей ткани лимфоцитарная инфильтрация, пневмосклероз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

гранулематозное воспаление в стенке бронхоэктаза (рис. 2). Вне зоны микобактериального воспаления определялись интерстициальная пролиферативная клеточная реакция, фиброз, продуктивные васкулиты, крупные фолликулоподобные скопления лимфоцитов.

При микобактериозе легких, вызванным *M. kansasii*, определялись группы очагов казеоза с широким гранулематозно-фиброзным валом с перифокальной лимфоцитарной инфильтрацией, «лимфонодули» и конгломераты мелких гранул саркоидного типа без некроза (рис. 3) либо гранулемы полиморфноклеточного состава (гистиоциты, макрофаги и эпителиоидные клетки) с многоядерными гигантскими

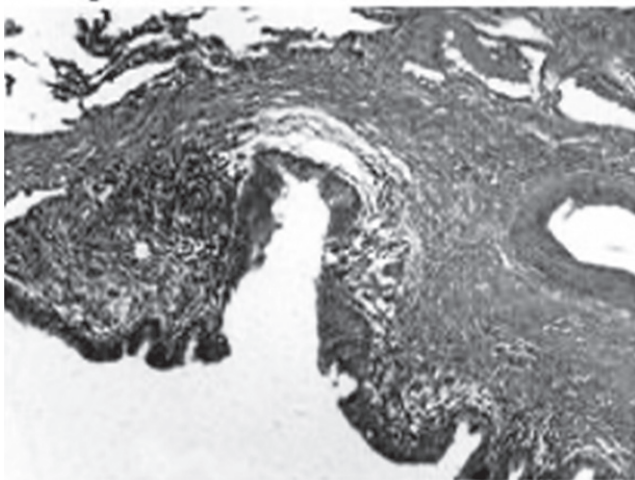


Рис. 2. Микобактериальный гранулематозный эндобронхит, вызванный *M. intracellulare*. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

клетками типа инородных тел, интерстициальная клеточная инфильтрация и очаги фиброза.

Особенностью морфологии микобактериального воспаления, вызванного *M. xenopi*, являлся полиморфизм изменений. В одном наблюдении определялись участки фиброза с включениями очагов казеоза с выраженной перифокальной лимфоцитарной инфильтрацией с формированием крупных лимфоидных скоплений. Вокруг зоны воспаления отмечались фиброз, хронический бронхит, бронхоэктазы.

В другом случае микобактериальное воспаление характеризовалось наличием многочисленных мелких эпителиоидноклеточных гранул с сливным и конгломерирующего характера с гигантскими многоядерными клетками типа Лангханса, единичных гранул с некрозами в центре с выраженным перифокальным фиброзом и лимфоцитарной инфильтрацией на фоне хронического продуктивного пан- и перибронхита, бронхоэктазов.

У 1 пациента при микобактериальном воспалении, вызванном *M. xenopi*, при гистологическом исследовании легочной ткани определялась хроническая каверна с внутренним слоем эпителиоидноклеточных и неспецифических грануляций и фиброзной капсулой с некротическими массами в просвете, многочисленные эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза с формированием крупных сливных конгломератов и очаги казеозного некроза, окруженные инфильтратами из эпителиоидногигантоклеточных грануляций.

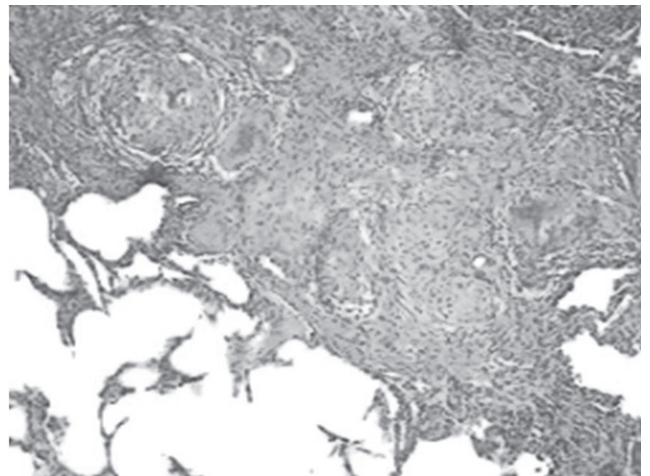


Рис. 3. Гранулематозное воспаление в легочной ткани: конгломерирующие ненекротизирующиеся гранулемы с гигантскими многоядерными клетками при микобактериозе легких, вызванном *M. kansasii*. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.100.

У 1 пациента при микобактериальном воспалении, вызванном *M. xenopi*, в легочной ткани была выражена хроническая неспецифическая воспалительная инфильтрация с фиброзированием, наличием очагов некроза и абсцедирования. Среди элементов клеточной инфильтрации определялись гигантские многоядерные клетки.

У 1 пациента, у которого из операционного материала легких выделена культура *M. scrofulaceum*, гистологически обнаружены гранулематозное воспаление, многочисленные эпителиоидноклеточные гранулемы сливного и конгломерирующего характера без некроза, гигантские многоядерные клетки, крупные очаги хронического продуктивного неспецифического воспаления с фиброзированием и микроабсцедированием. Во внутригрудных лимфатических узлах определялись некротические очаги без клеточной реакции.

У 2 пациентов микобактериальное воспаление в легочной ткани, вызванное *M. fortuitum*, характеризовалось наличием хронического неспецифического продуктивного воспаления с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, гранулем с абсцедированием в центре, очагов фиброза и многочисленных мелких эпителиоидноклеточных гранул без некроза с одиночными гигантскими многоядерными клетками. Определялись хронический пан- и перибронхит в фазе обострения, бронхоэктазы.

В одном наблюдении воспаление в легочной ткани, вызванное *M. fortuitum*, проявилось в виде стабильной туберкуломы с перифокальным фиброзированием, лимфоидно-клеточной инфильтрацией с формированием лимфонодулей.

Морфологические проявления микобактериального воспаления в легких, вызванного *M. fortuitum*, чаще отличались более выраженной неспецифической воспалительной реакцией продуктивного типа с минимальным гранулематозным компонентом.

При генерализованном микобактериозе, вызванном *M. avium*, у пациентки с первичным иммунодефицитом гистологически определялись множественные сливные гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы в легких (рис. 4), печени, селезенке, лимфатических узлах с наличием в макрофагах многочисленных КУБ при окраске гистологических срезов по Цилю — Нильсену (рис. 5). Выявление микобактерий в срезах

явилось важным моментом в диагностике, так как при микобактериозе НТМБ могут выявляться внутриклеточно в гистиоцитах и макрофагах в отличие от микобактерий туберкулеза.

Гистологически при воспалении, вызванном *M. gordonae*, в легочной ткани определялись множественные очаги некроза с инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами, фиброзные изменения, лимфогистиоплазмоцитарная инфильтрация, гигантские многоядерные клетки, участки карнификации, некротические изменения в стенке бронхоэктазов.

Микобактериальное воспаление в легочной ткани, вызванное *M. mucogenicum*, характеризовалось наличием очагов казеоза с гранулематозно-фиброзным валом, лимфоцитарной инфильтрации, эпителиоидноклеточных

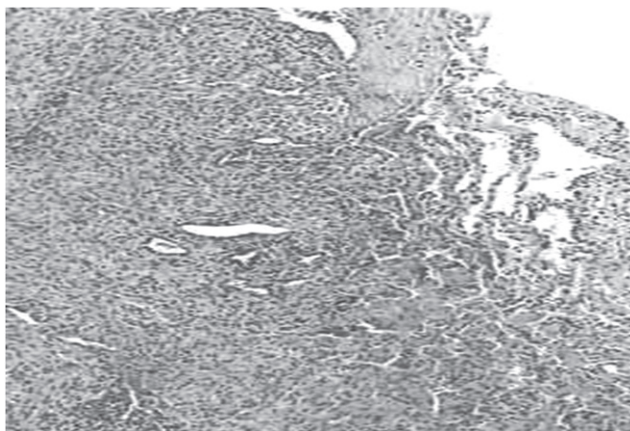


Рис. 4. Макрофагальные гранулемы в легком при генерализованном микобактериозе, вызванном *M. avium*. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

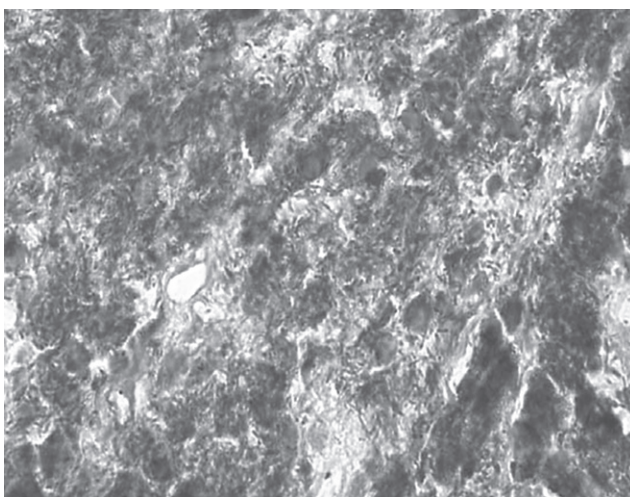


Рис. 5. КУБ в количестве, не поддающемся подсчету, в макрофагах гранулемы в ткани легкого при генерализованном микобактериозе, вызванном *M. avium*. Окраска по Цилю — Нильсену, Ув. 1000.



гранулем без некроза и с некрозом в центре, фиброзных изменений, гигантских многоядерных клеток Лангханса, участков казеификации, окруженных инфильтратом из эпителиоидных клеток.

У пациентов с выделением культуры НТМБ, которые не были идентифицированы до вида, при гистологическом исследовании были обнаружены множественные эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза, сходные с таковыми при саркоидозе, гигантские многоядерные клетки Лангханса и типа инородных тел, очаги фиброза (в 2 случаях). В 2 наблюдениях обнаружены инкапсулированные очаги казеоза с фиброзной капсулой или с гранулематозно-фиброзным валом, множественные мелкие эпителиоидноклеточные скопления.

В 5 случаях выявлены одновременно *M. tuberculosis* и *M. fortuitum* (1), *M. tuberculosis* и *M. avium* (2), *M. mucogenicum* и *M. bovis BCG* (1) и одновременно разные виды НТМБ — *M. avium* и *M. Fortuitum* (1).

При сочетании *M. mucogenicum* и *M. bovis BCG* определялись участки казеификации, окруженные эпителиоидноклеточным валом и неспецифической грануляционной тканью.

При микобактериальном воспалении, вызванном смешанной инфекцией *M. tuberculosis* и *M. avium*, в легочной ткани были обнаружены очаги казеоза, эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза, фиброз, очаговая лимфоидная инфильтрация. Казеозные массы были инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами.

У пациента с выделением *M. tuberculosis* и *M. fortuitum* наблюдались смешанная тканевая реакция, гранулематозное воспаление, характерное для туберкулеза, и неспецифическая воспалительная реакция продуктивного типа.

При микобактериальном воспалении, вызванном смешанной микобактериальной инфекцией (*M. fortuitum* и *M. avium*), в клетчатке переднего средостения выявлено гранулематозное воспаление с наличием многочисленных одиночных и сливных гранул без некроза, в составе которых определялись эпителиоидные и ксантомные клетки, гигантские многоядерные клетки типа инородных тел. По периферии гранулем формировалась фиброзная капсула, выявлялась лимфоцитарная инфильтрация.

Морфологическими проявлениями микобактериозов являлись воспалительная реакция

продуктивного типа с формированием ненекро-тизирующихся эпителиоидноклеточных гранул в 34,2% (95% ДИ (19,1—49,3)) случаев, очагов казеозного некроза — в 71,0% (95% ДИ (56,6—85,5)), многоядерных гигантских клеток — в 52,63% (95% ДИ (36,7—68,5)), лимфоцитарной инфильтрации — в 73,65% (95% ДИ (59,7—87,7)), фиброзных изменений — в 68,42% (95% ДИ (53,6—83,2)) случаев.

Очаги казеоза с инкапсуляцией либо с гранулематозно-фиброзным валом определялись при микобактериальном воспалении, вызванном комплексом *M. avium* — *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. mucogenicum*, *M. gordonae*. Изменения в виде гранулематозного воспаления в сочетании с неспецифическим продуктивным воспалением развивались при микобактериозах легких, вызванных *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*.

Таким образом, микобактериальное воспаление, вызванное НТМБ, характеризовалось спектром разнообразных гистологических изменений, сходных с таковыми при туберкулезе, с наличием эпителиоидноклеточных и макрофагальных гранул, очагов казеозного некроза, фиброза с лимфоцитарной инфильтрацией различной степени выраженности в сочетании с неспецифической грануляционной тканью.

Разнообразие тканевых реакций при микобактериозе было связано с видовым разнообразием возбудителей заболевания и реакциями иммунного ответа макроорганизма.

Диагностика микобактериоза должна быть основана на выделении и последующем определении вида НТМБ.

При клинических данных, свидетельствующих в пользу микобактериоза, и проведении резекции ткани необходимо соблюдать алгоритм, включающий наряду с гистологическим исследованием с проведением окраски на кислотоустойчивость культуральное и молекулярно-биологические исследования образцов ткани, в том числе парафиновых блоков (тест Xpert MTB/Rif и метод LPA) с видовой идентификацией НТМБ.

Молекулярно-генетические исследования парафиновых блоков гистологического биоматериала методом гибридизации с линейными ДНК-зондами (LPA) (GenoType Mycobacterium AS/CM) позволило в 68,42% случаев определить вид НТМБ и установить диагноз микобактериоза.

**Контактная информация:**

Суркова Лариса Константиновна — д.м.н., профессор, зав. отделом диагностики и лечения туберкулеза. РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии.

Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск.

Сл. тел. +375 (29) 351-75-61

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Л. К. С.

Исследование, сбор и обработка материала: М. И. Д., О. М. З., Е. Н. Н., А. Л. С., В. В. Ш.

Написание текста: Л. К. С., О. М. З.

Редактирование текста: М. И. Д.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Литвинов В. И., Макарова М. В., Краснова М. А. Нетуберкулезные микобактерии. М.: МНПЦБГ; 2008. 256 с. [Litvinov V. I., Makarova M. V., Krasnova M. A. Non-tuberculous mycobacteria. M.: MNPCBG; 2008. 256 s. (in Russian)]
2. Литвинов В. И. Нетуберкулезные микобактерии. Микобактериозы. Вестник ЦНИИТ. 2018; 2(3): 5—20. [Litvinov V. I. Non-tuberculous mycobacteria. Mycobacteriosis. Vestnik CNIIT. 2018; 2(3): 5—20. (in Russian)]
3. Гунтупова Л. Д. Микобактериозы органов дыхания в современной фтизиопульмонологической практике: диагностика, клиника, лечение и наблюдение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2020. 46 с. [Guntupova L. D. Mycobacteriosis of the respiratory system in modern phthisiopulmonary practice: diagnosis, clinical picture, treatment and observation: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2020. 46 s. (in Russian)]
4. Rindi L., Gazzelli C. Increase in non-tuberculous mycobacteria isolated from humans in Tuscany, Italy, from 2004 to 2014. BMC Infect. Dis. 2016; 16: 44. doi.org/10.1186/s12879-016-1380-y.
5. Эргешов А. Э., Шмелев Е. И., Ковалевская М. П. и др. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторные исследования). Пульмонология. 2016; 26(3): 303—8. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-303-308. [Jergeshov A. J., Shmelev E. I., Kovalevskaja M. P. i dr. Non-tuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (clinical and laboratory studies). Pul'monologiya. 2016; 26(3): 303—8. doi: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-303-308. (in Russian)]
6. Daley G. J. Treatment of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: many questions remain. Ann. Am. Thorac. Soc. 2014; 11(1): 96—7.
7. Борисенко Т. Д., Камышников В. С., Суркова Л. К. и др. Методика выделения, идентификации и оценки этиологической значимости нетуберкулезных микобактерий: инструкция по применению, утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 08.06.2012. Минск; 2012. 12 с. [Borisenko T. D., Kamyshnikov V. S., Surkova L. K. i dr. Method of isolation, identification and assessment of the etiological significance of non-tuberculous mycobacteria: instructions for use: approved Ministry of Health of the Republic of Belarus 08.06.2012. Minsk; 2012. 12 s. (in Russian)]
8. Скрязина Е. М., Суркова Л. К., Дюсьмикеева М. И. и др. Алгоритм дифференциальной диагностики туберкулеза легких без бактериовыделения на основе определения лекарственной чувствительности возбудителя в гистологическом биоматериале парафиновых блоков: инструкция по применению, утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь. Минск; 2020. [Skrjagina E. M., Surkova L. K., Djus'mikeeva M. I. i dr. Algorithm for differential diagnosis of pulmonary tuberculosis without bacterial excretion based on determining the drug sensitivity of the causative agent in the histological biomaterial of paraffin blocks: instructions for use, approved. Ministry of health of the Republic of Belarus. Minsk; 2020. (in Russian)]
9. Van Ingen J. Microbiological diagnosis of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Clin. Chest. Med. 2015; 35(1): 43—54.
10. Кононец П. В., Древаль П. А. Современные возможности хирургического лечения микобактериоза. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017; 59(5): 334—6. doi: 10.24022/0236-2791-2017-59-5-334-336. [Kononec P. V., Dreval' P. A. Modern possibilities of surgical treatment of mycobacteriosis. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2017; 59(5): 334—6. doi: 10.24022/0236-2791-2017-59-5-334-336. (in Russian)]
11. Cowman S., Van Ingen J. Griffith D., Loebinger M. R. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. Europ. Resp. J. 2019; 54(1): 1900250. doi: 10.1183/13993003.00250-2019.

Поступила 03.08.2021.

Принята к печати 19.08.2021.



А. А. ГАВРИЛИК

## КЛИЕНТООРИЕНТИРОВАННЫЕ ВЕКТОРЫ ДЛЯ ПРОДВИЖЕНИЯ ЭКСПОРТА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ В ГРОДНЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Главное управление здравоохранения Гродненского областного исполнительного комитета,  
Гродно, Беларусь

*Эпидемиологическая обстановка в мире отражается на экспорте медицинских услуг в Республике Беларусь и в Гродненской области в частности. Наблюдается снижение спроса на медицинские услуги в связи с ограничительными мерами за рубежом, перепрофилированием ряда организаций здравоохранения для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, рядом других организационных мероприятий в период пандемии. При этом сохранение экспортного потенциала белорусского здравоохранения, доверия иностранных пациентов, оценка их удовлетворенности остаются приоритетами в реализации Плана совместных действий Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Министерства иностранных дел Республики Беларусь по развитию торгово-экономического и инвестиционного сотрудничества.*

**Цель исследования.** Определить клиентоориентированные векторы для продвижения экспорта медицинских услуг в организациях здравоохранения Гродненской области.

**Материал и методы.** Проведен социологический опрос 297 англоговорящих иностранцев, которые обратились за медицинской помощью в организации здравоохранения г. Гродно в течение 2020 г.

**Результаты.** Определены ключевые составляющие, снижающие оценку иностранных пациентов: онлайн-консультирование, доступность информации об экспортных возможностях организации здравоохранения на сайте и в социальных сетях, языковая практика и разговорный уровень английского языка медицинских работников.

**Ключевые слова:** экспорт медицинских услуг, система здравоохранения, социология медицины, удовлетворенность медицинской помощью.

*The export of medical services in the Republic of Belarus and in the Grodno region is influenced by the epidemiological situation in the world. There is a decrease in demand for medical services due to restrictive measures abroad, the re-profiling of a number of healthcare organizations to provide medical care to patients with covid infection, and a number of other organizational measures during the pandemic. At the same time the preservation of the export potential of the Belarusian healthcare, the trust of foreign patients and the assessment of their satisfaction remain priorities in the implementation of the Joint Action Plan of the Ministry of Health of the Republic of Belarus with the Ministry of Foreign Affairs of the Republic of Belarus for the development of trade, economic and investment cooperation.*

**Objective.** To define customer-oriented vectors for promoting the export of medical services in healthcare organizations of the Grodno region.

**Materials and methods.** Sociological survey of 297 English-speaking foreigners who requested medical assistance in healthcare organizations of Grodno during 2020 was carried out.

**Results.** The paper identifies the key components that reduce the assessments of foreign patients: online counseling, the availability of information about the export opportunities of a healthcare organization on the website and in social networks, language practice and the conversational level of English among medical workers.

**Key words:** export of medical services, healthcare system, sociology of medicine, satisfaction with medical care.

HEALTHCARE. 2021; 12: 13—20.

CUSTOMER-ORIENTED VECTORS FOR PROMOTING THE EXPORT OF MEDICAL SERVICES IN THE GRODNO REGION

A. A. Gavriliuk

Развитие внешнеэкономической деятельности организаций здравоохранения Республики Беларусь осуществляется в соответствии с Планом совместных действий Министерства здравоохранения Республики Беларусь и Министерства иностранных дел Республики Беларусь по развитию торгово-экономического и инвестиционного сотрудничества. Распрост-

ранение ковид-инфекции по всему миру внесло коррективы и не позволяет в полной мере реализовать ряд мероприятий плана, направленных на продвижение бренда «Клиники Беларуси». Организации здравоохранения Республики Беларусь в 2020 г. оказали медицинскую помощь более чем 128,8 тыс. иностранных граждан из 146 стран мира, предпринимается



ряд организационных и информационных мер для сохранения уровня экспорта медицинских услуг.

Гродненская область сталкивается с аналогичными республиканским вызовами, когда объем и структура экспорта медицинских услуг зависят от эпидемиологической ситуации в мире, ограничительных мер и волнообразного характера инфекционного процесса. За 2020 г. в организациях здравоохранения Гродненского региона было пролечено 14 630 иностранных граждан, за аналогичный период 2019 г. — 13 273, что на 1357 человек больше. В 2020 г. по Гродненской области темп роста экспорта медицинских услуг составил 103,2%. Важно, что в 2020 г. даже с учетом распространения ковид-инфекции объем экспорта медицинских услуг в Гродненской области увеличился на 26,0 тыс. долларов США относительно 2019 г., темп роста на 0,3% выше доведенного показателя 2020 г. Удельный вес экспорта медицинских услуг в 2020 г. в страны СНГ составил 68,1%, в другие страны — 31,9%. В рамках безвизового въезда иностранных граждан в организациях здравоохранения Гродненской области за 2020 г. было пролечено 368 иностранных граждан, темп роста составил 81,4% к уровню 2019 г.

В рамках сотрудничества с санаторно-курортными организациями в организациях здравоохранения Гродненской области за 2020 г. было пролечено 42 иностранных гражданина, темп роста экспорта составил 22,2% к уровню 2019 г. За январь — март 2021 г. темп роста экспорта медицинских услуг составил 96,1%, в том числе темп роста экспорта медицинских услуг иностранным гражданам — 80,3%. Так, за январь — март 2021 г. пролечено 2767 иностранных граждан, за аналогичный период прошлого года — 3332, что на 565 человек меньше.

Снижение показателя по темпу роста экспорта медицинских услуг иностранным гражданам связано с ограничительными мероприятиями, введенными иностранными государствами в связи с пандемией, в результате чего резко снизилась обращаемость иностранных граждан. Вторая причина снижения экспорта медицинских услуг — перепрофилирование организаций здравоохранения для лечения граждан Республики Беларусь с ковид-инфекцией, сокращение объемов (в отдельных организациях — прекращение) плановой медицинской по-

мощи, в первую очередь для иностранных граждан с учетом введения карантинных и ограничительных мер по выезду иностранных граждан из зарубежных стран, а также в связи с личным убеждением иностранных граждан в необходимости воздержаться от излишних контактов, в том числе плановых оперативных вмешательств для исключения рисков инфекционного заболевания.

В сложившейся ситуации внимание организаторов здравоохранения направлено на поиск и разработку новых источников экспорта услуг, в том числе на медико-социальные аспекты, связанные с изучением целевых групп, поддержанием доверия иностранных потребителей белорусским врачам, глубокий клиентоориентированный анализ удовлетворенности медицинской помощью при получении услуги в межэпидемический период.

Цель исследования — определить клиентоориентированные векторы для продвижения экспорта медицинских услуг в организациях здравоохранения Гродненской области.

#### Материал и методы

Для формализованного опроса иностранных потребителей медицинских услуг на основании результатов исследований ряда известных социологов (Э. Гидденс, Ф. Фукуяма, П. Штомпка, М. Флуджельман и др.) была создана авторская анкета [2—4], материал подвергался экспертной оценке, получена положительная рецензия на анкету, в том числе на англоязычный вариант.

Выборка составила 297 англоговорящих иностранцев: 184 (61,95%) женщины и 113 (38,05%) мужчин, которые обратились за медицинской помощью в организации здравоохранения г. Гродно в течение 2020 г.

Объект исследования — мнение иностранных пациентов о качестве медицинских услуг в государственных организациях здравоохранения г. Гродно.

Предмет исследования — удовлетворенность иностранных пациентов качеством медицинских услуг, полученных в Гродненском регионе.

#### Результаты и обсуждение

В течение последних трех лет 132 (71,74 [64,84; 77,75]%) женщины и 83 (73,45 [64,64; 80,72]%) мужчины обращались за медицинской

помощью к белорусским врачам. При этом каждый третий иностранец (34, 24 [27,77; 41,35] % женщин и 30,97 [23,19; 40,01] % мужчин) имел опыт получения медицинской помощи в других странах, кроме Беларуси, и странах проживания. Результаты говорят о доверии белорусским медицинским работникам со стороны иностранных пациентов.

В структуре обращений 28,28% связаны с лечением, 40,4% — с необходимостью консультаций врачей-специалистов. Цели обращения иностранных граждан за медицинской помощью в Беларуси приведены в табл. 1.

Иностранные пациенты высоко оценили востребованность ряда медицинских услуг, что отражено в табл. 2.

Самой востребованной услугой иностранные пациенты считают консультации врачей, средняя оценка — 4,0. Значимых отличий во мнении иностранцев о востребованности тех или иных медицинских услуг в группах мужчин и женщин не выявлено, что свидетельствует о схожих запросах.

В 69,02% случаев информацию о той или иной организации здравоохранения иностран-

ные пациенты получили от друзей и знакомых, в 12,12% — по рекомендации другого врача, только в 8,08% источником стал интернет, в 3,03% — социальные сети организации здравоохранения. Приоритетные источники информации о возможности получения медицинской помощи в Беларуси, по мнению иностранцев, приведены в табл.3.

Из табл. 3 следует, что мужчины достоверно чаще получали информацию о белорусских медицинских услугах через интернет или по рекомендации другого врача, женщины — от друзей и знакомых.

Удобство навигации внутри клиники было оценено по ряду характеристик, результаты представлены в табл. 4.

Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительных оценках навигации по организациям здравоохранения, наиболее высоко иностранцы оценили наглядную информацию о размещении кабинетов медицинских работников (среднее значение — 3,44) и санитарно-гигиенических помещений (среднее значение — 3,8), удобство размещения кабинетов лабораторных и диагностических подразделений

Таблица 1

### Причины обращения иностранных граждан за медицинской помощью в организации здравоохранения г. Гродно

Название услуги/оценка	Мужчины, %	Доверительный интервал, %	Женщины, %	Доверительный интервал, %
Лечение	23,01	16,21; 31,58	31,52*	25,24; 38,55
Лабораторные исследования	44,25	35,43; 53,44	49,46*	42,32; 56,62
Рентгенологические исследования	43,36	34,59; 52,57	47,28	40,2; 54,48
Профосмотр*	65,49	56,34; 73,61	77,17	70,59; 82,65
Консультация врача	38,05	29,63; 47,26	41,85	34,96; 49,07
Другое	9,73	5,52; 16,59	8,15	5; 13,01

Примечание: \* $p < 0,05$ .

Таблица 2

### Востребованность медицинских услуг для иностранных пациентов в организациях здравоохранения г. Гродно

Название услуги/оценка	Распределение оценок востребованности услуги, %					
	1	2	3	4	5	Затрудняюсь оценить
Лечение	12,46	7,74	20,88	16,84	36,36	5,72
Лабораторные исследования	7,41	9,43	26,26	24,24	28,28	4,38
Рентгенологические исследования	10,44	13,47	30,3	18,86	22,9	4,04
Профосмотр	6,06	5,05	18,52	20,2	47,14	3,03
Консультация врача	6,4	6,06	23,91	21,55	38,72	3,37
Другое	11,78	9,43	23,91	9,76	15,49	29,63

Примечание: 5 — услуга очень необходима; 4 — необходима; 3 — возможно необходима; 2 — скорее не нужна; 1 — совершенно не востребована.

Таблица 3

**Источники информации для иностранцев о медицинских услугах организаций здравоохранения г. Гродно**

Источник информации	Мужчины, %	Доверительный интервал, %	Женщины, %	Доверительный интервал, %
Друзья, знакомые	62,83	53,64; 71,18	72,83*	65,98; 78,74
Родственники	6,19	3,03; 12,24	1,09	0,3; 3,88%
Рекомендация другого врача	15,93*	10,32; 23,78	9,78	6,28; 14,93
Интернет	10,62*	6,18; 17,65	6,52	3,77; 11,05
Буклеты, бланковая реклама	8,85	4,88; 15,53	5,98	3,37; 10,39
Давний клиент клиники	0,88	0,16; 4,84	1,09	0,3; 3,88
Социальные сети	3,54	1,39; 8,75	2,72	1,17; 6,2
Другое	32,74	24,78; 41,84	32,07	25,75; 39,12

Примечание: \* $p < 0,05$ .

Таблица 4

**Оценка иностранными пациентами удобства навигации в организациях здравоохранения г. Гродно**

Характеристика/оценка	Распределение оценок, %					Затрудняюсь оценить
	1	2	3	4	5	
Наглядная информация о размещении кабинетов медицинских работников	2,69	8,08	27,61	29,29	29,97	2,36
Наглядная информация о размещении кабинетов лабораторных и диагностических подразделений	3,03	8,08	30,3	32,66	24,24	1,68
Наглядная информация о размещении санитарно-гигиенических помещений	2,02	6,06	27,61	35,35	26,26	2,69
Переходы по улице между корпусами	4,38	8,08	31,31	31,99	21,55	2,69
Другое	7,07	7,07	24,58	22,22	15,15	23,91

Примечание: 5 — очень удобно; 4 — вполне удобно; 3 — частично удобно, частично нет; 2 — скорее неудобно; 1 — совершенно неудобно.

получило наименьшие значения (среднее значение — 3,4). Межгрупповые различия в оценке удобства навигации в организации здравоохранения между мужчинами и женщинами отражены в табл. 5.

Установлены достоверные различия в восприятии ориентировочной наглядной информации в группах мужчин и женщин иностранных пациентов: мужчины достоверно чаще положительно оценивают удобство навигации в организации здравоохранения ( $p < 0,05$ ), женщины менее удовлетворены ориентирами для пере-

ходов по улице между корпусами и наглядной информацией о размещении кабинетов лабораторных и диагностических подразделений, что, с нашей точки зрения, связано с неполнотой наглядной информации на английском языке.

Открытость и доступность информации о деятельности организации здравоохранения и ее специалистов также была оценена по 5-балльной шкале, результаты приведены в табл. 6.

Наименьшую доступность иностранные пациенты отметили касательно информации

Таблица 5

**Оценка удобства навигации внутри организации здравоохранения**

Характеристика	Высокая оценка, %		Низкая оценка, %	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Наглядная информация о размещении кабинетов медицинских работников	63,89	58,79	36,11	41,21
Наглядная информация о размещении кабинетов лабораторных и диагностических подразделений	63,64	54,4	36,36	45,6
Наглядная информация о размещении санитарно-гигиенических помещений	66,67	61,24	33,33	38,76
Переходы по улице между корпусами	60	51,96	40	48,04
Другое (указать)	51,14	47,83	48,86	52,17

Таблица 6

Оценка иностранными пациентами открытости и доступности информации о деятельности организаций здравоохранения г. Гродно и специалистов (5 — максимальная доступность, 1 — информация недоступна)

Характеристика	Распределение оценок, %					Затрудняюсь оценить
	1	2	3	4	5	
Информация о порядке взаимодействия с медицинскими работниками	4,38	6,73	30,98	28,28	24,24	5,39
Информация о графике приема	3,03	8,08	25,25	31,99	29,29	2,36
Информация об организации диагностики	3,03	10,1	29,97	29,63	24,92	2,36
Аккаунт клиники в социальной сети и его содержание	6,73	11,78	35,35	22,22	12,46	11,45
Информация о конкретных медицинских специалистах	6,4	15,15	26,94	27,27	18,18	6,06
Информация, размещенная в помещениях организации (стенды, инфоматы и др.)	4,71	10,77	28,28	33,33	18,86	4,04
Брошюры, буклеты	8,42	9,76	33,33	25,25	16,16	7,07
Информация, размещенная на официальном сайте клиники	6,4	7,74	34,34	20,88	16,84	13,8
Другое	6,4	12,12	22,56	16,84	12,12	29,97

в социальных сетях и в виде брошюр и буклетов ( $p < 0,05$ ), что, скорее всего, связано с недостаточной представленностью организаций здравоохранения в социальных сетях, в том числе с отсутствием постов и информации на английском языке, малым количеством бланковой продукции о медицинских услугах на иностранных языках (табл. 7).

Наименьшую оценку в плане удобства использования электронных сервисов при обращении в организацию здравоохранения иностранные пациенты поставили сервису «Электронное обращение», то есть онлайн-консультациям, что вполне востребовано в силу развития как информационных технологий, так и удобства для пациента.

При получении медицинской помощи для иностранного пациента важны условия пребывания в организации здравоохранения, ком-

форт, удобство перемещения по кабинетам, санитарно-гигиенические аспекты и организация питания. Анализ данных настоящего исследования показывает, что меньше всего пациенты удовлетворены объемом питания и заполнением времени ожидания, что может быть связано с отсутствием wi-fi, информационных материалов и/или журналов на иностранных языках и т. д. (табл. 8).

Абсолютное большинство респондентов — 39,39% — полностью доверяют профессионализму белорусских врачей, 35,02% — опыту врачей (табл. 9).

Белорусские медицинские работники добросовестно выполняют свои обязанности по отношению к иностранным гражданам — на это указали 82,84% пациентов. Однако каждый третий (30,64%) респондент отметил, что деятельность белорусских медицинских работников непрозрачна

Таблица 7

Оценка удобства использования электронных сервисов при обращении в организацию здравоохранения г. Гродно (5 — максимально удобно и просто, 1 — совершенно неудобно)

Характеристика	Распределение оценок, %					затрудняюсь оценить
	1	2	3	4	5	
Дистанционная запись на прием	3,7	11,11	22,9	17,51	27,61	17,17
Сервис «Электронное обращение»	3,37	13,47	22,56	23,23	20,54	16,84
Электронная почта	3,37	11,78	21,89	22,9	22,56	17,51
Рубрика сайта «Часто задаваемые вопросы»	4,04	11,11	24,24	23,91	20,2	16,5
Социальные сети	3,37	11,78	26,6	23,57	17,51	17,17
Другое	3,03	9,76	23,91	18,86	14,14	30,3

Таблица 8

**Оценка комфортности пребывания в организации здравоохранения г. Гродно  
(5 — полностью удовлетворен, 1 — совершенно не удовлетворен)**

Характеристика	Распределение оценок, %					затрудняюсь оценить
	1	2	3	4	5	
Удобство расположения кабинетов	3,7	7,41	26,6	29,27	27,61	4,71
Эстетика помещений	2,69	8,42	28,28	33	21,21	6,4
Заполнение времени ожидания	10,44	14,81	31,31	17,51	16,16	9,76
Качество питания	13,8	11,78	21,89	21,89	15,15	15,49
Объем питания	10,77	10,77	27,27	18,86	14,48	17,85
Туалет	8,75	9,76	22,22	27,61	23,91	7,74
Другое	7,07	7,41	20,2	20,54	14,81	29,97

Таблица 9

**Оценка доверия иностранных пациентов к белорусским врачам (5 — полностью доверяют,  
1 — совершенно не доверяют)**

Характеристика	Распределение оценок, %					затрудняюсь оценить
	1	2	3	4	5	
Профессионализм	1,68	3,37	22,9	28,96	39,39	3,7
Этика	2,69	5,39	21,55	33,67	33	3,7
Опыт	2,36	3,37	22,56	32,66	35,02	4,04
Другое	3,7	4,04	19,53	22,22	22,22	28,28

и скрыта для контроля со стороны иностранного гражданина. Так, перед проведением различных процедур ни врач, ни медсестра не объясняли, с какой целью, каким образом будет проводиться процедура в 85,19 [80,7;88,78]% случаев, в 11,45 [8,31;15,57]% пациент находил информацию самостоятельно.

Высокие оценки деятельности врачей и медицинского персонала, обозначенные иностранными пациентами, отражены в табл. 10—11.

Иностранные граждане, которые получали медицинскую помощь в Беларуси, в достаточной мере или полностью удовлетворены после посещения белорусской организации здравоохранения, что отражено в табл. 12.

Иностранные граждане при посещении организаций здравоохранения Республики Беларусь также сталкивались с некоторыми проблемами (табл. 13)

Из табл. 13 следует, что самой весомой проблемой при обращении иностранного пациента остается языковой барьер ( $p < 0,01$ ), на втором и третьем местах — оформление документов, сопровождение и удобство записи на прием соответственно.

Полностью были оправданы ожидания иностранных пациентов от пребывания в белорусской организации здравоохранения в каждом пятом случае — 21,21 [15,77;27,92]%, частично — у 39,06 [32,08;46,51]%, наполовину —

Таблица 10

**Оценка иностранными пациентами работы белорусских врачей (5 — максимальная оценка (очень хорошо), 1 — минимальная оценка (очень плохо))**

Характеристика	Распределение оценок, %					затрудняюсь оценить
	1	2	3	4	5	
Профессионализм	3,03	1,35	23,91	33,33	35,69	2,69
Психологическая поддержка	6,06	6,4	26,26	31,99	25,25	4,04
Адекватность методов диагностики и лечения	3,37	4,04	30,3	30,3	29,29	2,69
Коммуникабельность	7,07	8,42	33,33	26,6	21,89	2,69
Заинтересованность и ответственность за результат	4,38	5,39	31,31	29,29	25,93	3,7
Другое	3,7	6,4	22,22	19,87	19,53	28,28



Таблица 11

Оценка иностранными пациентами работы медицинских сестер в белорусских организациях здравоохранения (5 — максимальная оценка (очень хорошо), 1 — минимальная оценка (очень плохо))

Характеристика	Распределение оценок, %					затрудняюсь оценить
	1	2	3	4	5	
Профессиональные навыки	3,7	3,37	25,93	27,95	35,69	3,37
Добросовестность	4,38	5,05	26,94	33,67	25,93	4,04
Четкость выполнения манипуляций и процедур	2,69	4,38	24,92	31,99	31,31	4,71
Дисциплинированность	3,37	3,03	25,25	31,65	32,66	4,04
Заинтересованность и ответственность за результат	5,05	5,05	24,58	30,64	28,62	6,06
Другое	4,71	2,36	19,87	25,93	17,85	29,29

Таблица 12

Оценка удовлетворенности после посещения белорусской организации здравоохранения иностранными пациентами

Характеристика	Распределение оценок, %					затрудняюсь оценить
	1	2	3	4	5	
Полнота информации о состоянии здоровья, методах обследования и лечения	4,04	6,4	25,59	33	28,28	2,69
Комфорт нахождения	5,72	5,39	32,66*	29,29	18,86	8,08
Соответствие цены качеству оказанных услуг	6,06	11,78	27,95	28,28	21,89	4,04
Общая оценка работы нашей клиники	3,7	8,42	31,65	31,31	20,54	4,38
Удобство записи на прием	4,38	10,44	24,24	33,67*	22,56	4,71
Доступность цены	6,73	11,78	31,31*	26,6	17,51	6,06
Оправданность ожиданий	5,05	9,09	30,3	28,96*	19,53	7,07
Другое (указать)	5,72	4,38	21,55	21,89	17,17	29,29

Примечание: 5 — полностью удовлетворен; 4 — вполне удовлетворен; 3 — частично удовлетворен; 2 — скорее не удовлетворен; 1 — совершенно не удовлетворен; \* $p < 0,05$ .

Таблица 13

Ключевые проблемы, с которыми сталкиваются иностранные пациенты при посещении белорусской организации здравоохранения

Варианты ответа	% выборки	Доверительный интервал, %
Транспортное сообщение	16,16	12,41; 20,78
Оформление документов и сопровождение	20,88*	16,64; 25,85
Языковой барьер	86,87**	82,55; 90,24
Отсутствие жилого фонда при клинике для родственников	9,43	6,6; 13,29
Невозможность посетить одновременно туристические места	7,07	4,67; 10,57
Удобство записи на прием	16,5*	12,71; 21,14
Возможность получения дополнительной информации (о цене, специалистах и др.)	0	0; 1,28
Другое	11,45	8,31; 15,57

Примечание: \* $p < 0,01$ ; \*\* $p < 0,05$ .

у 27,27 [21,17; 34,37]%, скорее нет — только в 8,42 [5,12; 13,53]% случаев, категорично нет — у 12 (4,04 [1,97; 8,12]%) иностранных пациентов.

Результаты показывают, что 63,97 [57,1; 70,32]%, иностранных пациентов намерены ре-

комендовать белорусскую организацию здравоохранения своим друзьям (30,3% затруднились ответить), практически каждый второй — своим родственникам (38,05% затруднились ответить).

Также обращает на себя внимание то, что высокий процент среди источников информации о медицинских услугах организаций здравоохранения г. Гродно получен от друзей и знакомых. Это говорит о необходимости более качественного оказания не только медицинской помощи, но и сопутствующего сервиса. Тот факт, что только 46,46 [39,67;53,39]% иностранцев намерены рекомендовать белорусскую организацию здравоохранения своим родственникам, указывает на то, что наряду с развитием интернет-сайтов и представленностью в социальных сетях необходимо показывать насколько качественным является обслуживание, которое позволит вызвать у потребителя желание рекомендовать данные услуги своим родственникам и оставаться лояльным клиентом выбранной организации.

Таким образом, иностранные пациенты высоко оценивают оказанную им медицинскую помощь в организациях здравоохранения г. Гродно, профессионализм и опыт медицинских работников, удобство расположения кабинетов и навигацию, иностранцы намерены рекомендовать белорусскую организацию здравоохранения своим друзьям. Однако проведенное исследование обращает внимание на ряд ключевых для маркетинга позиций, а именно: недостаточная представленность организаций здравоохранения в социальных сетях, в том числе отсутствие постов и информации об экспорте медицинских услуг на английском языке, малое количество печатной и доступной продукции о медицинских услугах на иностран-

ных языках, неудовлетворенность работой дистанционных сервисов.

**Контактная информация:**

Гаврилик Александр Анатольевич — зам. начальника.  
Главное управление здравоохранения  
Гродненского областного исполнительного комитета.  
Ул. Ожешко, 3, 230023, г. Гродно.  
Сл. тел. +37515 272-17-82.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сурмач М. Ю. *Социология медицины: предмет, методология и сферы применения в Республике Беларусь*. Гродно: ГрГМУ; 2016. 316 с. [Surmach M.Ju. *Sociology of Medicine: subject, methodology and scope of application in the Republic of Belarus*. Grodno: GrGMU; 2016. 316 s. (in Russian)]

2. Веселов Ю. В., Капустина Е. В., Минина В. Н. и др. *Экономика и социология доверия: монография*. СПб.: Социологическое о-во им. М. М. Ковалевского; 2004. 191 с. [Veselov Ju. V., Kapustina E. V., Minina V. N. i dr. *Economics and sociology of trust: monograph*. Sankt-Peterburg: Sociologicheskoe o-vo. im. M. M. Kovalevskogo; 2004. 191 s. (in Russian)]

3. Бравве Ю. И. *Взаимодействие пациентов и системы здравоохранения как социальная проблема (на примере деятельности диагностических центров)*. Социология медицины. 2009; 1: 30—4. [Bravve Ju. I. *Interaction of patients and the healthcare system as a social problem (on the example of the activities of diagnostic centers)*. Sociologija mediciny. 2009; 1: 30—4. (in Russian)]

4. Flugelman M. Y., Jaffe R., Luria G., Yagil D. *Trust in the referring physician reduces anxiety in an integrated community-to-hospital care system*. Isr. J. Health Policy Res. 2020; 9(7). doi: 10.1186/s13584-020-00365-6.

5. Niv-Yagoda A. *Association between trust in the public healthcare system and selecting a surgeon in public hospitals in Israel: a cross-sectional population study*. Isr. J. Health Policy Res. 2020; 9(38). doi: 10.1186/s13584-020-00396-z.

Поступила 28.07.2021.

Принята к печати 02.08.2021.

Е. М. СКРЯГИНА

## СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В БОРЬБЕ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ ГЛОБАЛЬНЫХ ЦЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

Одной из основных задач противотуберкулезной службы является обеспечение мониторинга терапии в целях соблюдения режима лечения, а также своевременного выявления и коррекции нежелательных лекарственных явлений. В Республике Беларусь в связи с процессом внедрения пациентоориентированного подхода и пересмотра механизма финансирования противотуберкулезной службы проводятся определенные мероприятия по оказанию пациентам комплекса сочетанных услуг, в том числе внедрена система видеоконтролируемого лечения, проводятся мероприятия по укреплению приверженности лечению. Внедрение комплексной пациентоориентированной модели оказания противотуберкулезной помощи является основным условием достижения целевых показателей эффективности лечения для страновых и международных программ контроля туберкулеза.

**Ключевые слова:** туберкулез, режим лечения, мониторинг терапии, приверженность лечению, пациентоориентированная модель, целевые показатели, эффективность лечения.

One of the main tasks of the anti-tuberculosis service is to ensure monitoring of therapy in order to comply with the treatment regimen, as well as timely detection and correction of adverse drug effects. In the Republic of Belarus in connection with the process of introducing a patient-centered approach and revising the financing mechanism for the anti-tuberculosis service, certain measures are held to provide patients with a complex of combined services, including the introduction of a video-controlled treatment system, and measures are held to strengthen adherence to treatment. Implementation of a comprehensive patient-centered model of TB care delivery is a key condition for achieving treatment effectiveness targets for country and international TB control programs.

**Key words:** tuberculosis, treatment regimen, therapy monitoring, adherence to treatment, patient-centered model, targets, treatment efficacy.

HEALTHCARE. 2021; 12: 21—23.

STRATEGIC APPROACHES IN THE STRUGGLE WITH TUBERCULOSIS TO ACHIEVE GLOBAL HEALTH GOALS

A. M. Skrahina

В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2018 г. указывалось, что туберкулез по-прежнему остается одной из 10 основных причин смерти во всем мире и является главной причиной смерти в случаях сочетанной патологии с ВИЧ-инфекцией [1].

Соблюдение пациентом схемы противотуберкулезной терапии — определяющий фактор успеха лечения и предотвращения лекарственной устойчивости. Тем не менее во многих странах, в том числе в Республике Беларусь, значительная часть пациентов с туберкулезом часто прерывают лечение по различным причинам. Существующие схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза остаются сложными для пациентов, продолжительными по времени со многими нежелательными реакциями, которые могут потребовать адаптации к лечению. Доступ к своевременной диагностике и дружественным к пациенту схемам лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза по-прежнему являются приоритетными задачами в борьбе с заболеванием [2].

В этой связи одной из основных задач противотуберкулезной службы является обеспечение мониторинга терапии в целях соблюдения режима лечения, а также своевременного выявления и коррекции нежелательных лекарственных явлений. В 1990-х гг. ВОЗ рекомендовала лечение под непосредственным наблюдением (DOTS), что позволило улучшить ведение пациентов с туберкулезом. Стратегия DOTS включает политическую и административную приверженность, выявление случаев заболевания, в первую очередь с помощью микроскопического исследования мокроты пациентов, поступающих в медицинские учреждения, стандартизированной короткой курсовой химиотерапии, проводимой под непосредственным наблюдением, адекватного снабжения качественными лекарственными средствами и систематического мониторинга для каждого диагностированного пациента [3].

Тем не менее во многих исследованиях сообщается, что DOTS применяется не для всех пациентов. В число причин отказа пациентов

от следования стратегии DOTS входят стигма в отношении туберкулеза, невозможность обеспечить терапию сопутствующих заболеваний, наличие неблагоприятных социально обусловленных факторов.

На сегодняшний день, учитывая ограниченную обеспеченность ресурсами программ борьбы с туберкулезом, многие страны начали процесс трансформации от модели DOTS к интегрированной модели оказания помощи, включающей в себя расширенное предоставление услуг, в том числе инфекционной службы и первичной медико-санитарной помощи. Адаптируя услуги здравоохранения к различным нуждам пациентов, можно улучшить качество и эффективность обслуживания с точки зрения как пациента, так и системы здравоохранения. Программы, ориентированные на пациента, связаны с улучшением приверженности к лечению, результатов лечения и качества жизни пациентов с туберкулезом. ВОЗ рекомендует интегрированный подход в качестве основы для мероприятий по борьбе с туберкулезом вместе с компонентами программ надзора за другими заболеваниями [4].

В Республике Беларусь в связи с процессом внедрения пациентоориентированного подхода и пересмотра механизма финансирования противотуберкулезной службы проводятся определенные мероприятия по оказанию пациентам комплекса сочетенных услуг. Внедрена система видеоконтролируемого лечения, осуществляются мероприятия по укреплению приверженности к лечению, в том числе финансируемые за счет средств государственного бюджета. В свою очередь, исходя из потребности противотуберкулезной службы, внедрения модели социального заказа, требуется разработка дополнительных подходов к оказанию медицинской и социальной помощи, ориентированной на пациента.

Оценка амбулаторного этапа лечения с точки зрения его эффективности является необходимым звеном в разработке мер, направленных на укрепление приверженности к лечению. Выявление причин, приводящих к потерям при наблюдении и неудачам в лечении у пациентов с туберкулезом, будет являться необходимой научной базой для разработки нового порядка оказания медицинской помощи пациентам с туберкулезом.

По мере накопления знаний об организации деятельности противотуберкулезных программ в различных странах ВОЗ осуществляет дея-

тельность по выработке руководящих принципов в сфере контроля туберкулеза. На смену стратегиям DOTS (контролируемое лечение короткими курсами химиотерапии) и STOP-TB пришла стратегия END-TB. Необходимость разработки и внедрения новых стратегий обусловлена изменениями в эпидемиологической ситуации по туберкулезу и направлена на достижение как страновых, так и глобальных показателей.

Принципами, положенными в основу действующей стратегии, являются:

— руководство и ответственность со стороны государства, проведение мониторинга и оценки;

— тесное сотрудничество между организациями гражданского общества и населением;

— защита и соблюдение прав человека, этических норм и принципа справедливости;

— адаптация стратегии и задач на страновом уровне при глобальном сотрудничестве.

Стратегия включает в себя элементы и компоненты, реализуемые национальными программами борьбы с туберкулезом, а именно применение комплексных, ориентированных на пациента программ, усиление политики и создание поддерживающих систем, усиление исследований и инновации в сфере борьбы с туберкулезом.

Для достижения главной цели стратегии — остановить эпидемию туберкулеза — к 2035 г. требуется внедрение высокоэффективных комплексных подходов, ориентированных на пациентов, в сфере лечения и профилактики заболевания, а также развития политики в области здравоохранения, вовлечения более широкого круга заинтересованных лиц и организаций, накопление научных знаний и инноваций.

Ранее считалось, что повышение эффективности лечения может быть достигнуто только за счет противотуберкулезных лечебно-профилактических мероприятий. Современный подход предусматривает расширенный набор интервенций, в первую очередь в медико-социальной области.

На сегодняшний день национальными противотуберкулезными программами борьбы с туберкулезом стран Европейского региона ВОЗ, в том числе Республики Беларусь, внедряются комплексные пациентоориентированные модели оказания противотуберкулезной помощи. Основными компонентами белорусской модели являются: индивидуализация лечения



с использованием новых и перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств и средств для купирования нежелательных лекарственных явлений на базе принципов доказательной медицины; интегрированное предоставление комплекса медицинских услуг, включая терапию наиболее важных сопутствующих заболеваний (ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С); оказание социальной и психологической помощи и поддержки, в том числе в рамках разрабатываемой модели социального заказа.

Схемы химиотерапии, адекватные современным эпидемическим условиям развития туберкулеза и в первую очередь распространенности лекарственной устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам, являются основной интервенцией для внедрения противотуберкулезной службой. Однако требуется внедрение дополнительных поддерживающих мер, таких как организация региональных консилиумов по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза для назначения и контроля за противотуберкулезным лечением, действующих на основании обновленных нормативно-правовых документов, в первую очередь клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с туберкулезом (взрослое, детское население)».

Требуется внимания лечение сопутствующих заболеваний у пациентов с туберкулезом, особенно негативно влияющих на эффективность лечения (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, вирусный гепатит С). В этой связи для достижения эффекта терапии основного заболевания необходимо учитывать перекрестное взаимодействие лекарственных средств.

Необходимо обеспечить наличие лекарственных средств на всех уровнях оказания противотуберкулезной помощи. Совершенствование механизма лекарственного обеспечения для недопущения перерывов в лечении является первоочередной задачей. Кроме того, в некоторых случаях требуется обеспечение техническими средствами (интравенозными портами) для введения противотуберкулезных лекарственных средств при осуществлении длительной химиотерапии туберкулеза.

Действенной мерой обеспечения эффективности лечения являются своевременное выявление и коррекция нежелательных лекарственных явлений при приеме противотуберкулезных лекарственных средств. Для обеспечения ука-

занной интервенции широко внедрена национальная система репортирования нежелательных явлений (фармаконадзор).

Дополнительными важными компонентами являются быстрая диагностика туберкулеза, включая расширенный доступ к молекулярно-генетическим исследованиям, и адекватная система инфекционного контроля на стационарном и амбулаторном этапах лечения туберкулеза.

Важной мерой воздействия служит мотивация как пациентов (предоставление продуктовых наборов, проездных документов, психологическая поддержка и консультирование), так и медицинских работников (обучение и материальное стимулирование).

Последней составляющей пациентоориентированной модели оказания противотуберкулезной помощи является организация контролируемого лечения с внедрением методов, удобных для пациента: видеоконтролируемое лечение, доставка лекарственных средств на дом, развертывание на базе диспансеров отделений дневного пребывания.

Таким образом, внедрение комплексной пациентоориентированной модели оказания противотуберкулезной помощи является основным условием достижения целевых показателей эффективности лечения для страновых и международных программ контроля туберкулеза.

#### Контактная информация:

Скрягина Елена Михайловна — д.м.н., доцент, зам. директора по научной работе.  
РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии.  
Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 289-83-56.

Конфликт интересов отсутствует

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO. *Global tuberculosis report: 2018*. Available at: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en).
2. Dheda K., Gumbo T., Maartens G. et al. *The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis*. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5(4): 291–360. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30079-6.
3. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W. et al. *Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis*. *Lancet.* 2018; 392(10150): 821–34. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
4. WHO. *Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB): 2018*. Available at: [https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO\\_RapidCommunicationMDRTB.pdf](https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf).

Поступила 29.09.2021.

Принята к печати 13.10.2021.





Т. М. ДОРОШЕНКО, А. А. САВРИЦКАЯ, Т. В. ЛЕКУНОВИЧ, И. Н. СЕВЕРИН,  
С. В. КОЗЛОВСКАЯ, Д. В. ЧИЖ, Д. А. ДАВЫДОВ, А. С. ПОРТЯНКО

## ИММУНОТЕРАПИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

*Несмотря на ощутимый прогресс в лечении с использованием хирургических, химио-, радиотерапевтических и таргетных методов терапии, прогноз для пациентов с метастатическим колоректальным раком (КРР) остается неблагоприятным. Внедрение в практику иммунотерапии: активной, адоптивной и ингибиторов контрольных точек иммунитета — способствует преодолению ограничений классической терапии. В статье приведен обзор современных методов иммунотерапии КРР: дендритно-клеточных (ДК), пептидных, опухолевых вакцин, ДНК-вакцин, вакцин на основе вирусных векторов, терапевтических клеток, онколитической виротерапии, а также антител-ингибиторов контрольных точек. Рассмотрены перспективы их дальнейшего усовершенствования для широкого применения в клинической практике.*

**Ключевые слова:** колоректальный рак, иммунотерапия, вакцины, ингибиторы контрольных точек иммунитета, клеточная терапия.

*Colorectal cancer (CRC) is a major cause of cancer death. In spite of progress in CRC treatment in last decades using surgery, chemotherapy, radiotherapy and target therapy approach, the metastatic disease, especially incurable, has an unfavorable prognosis. The introduction of immunotherapy-associated strategies: active, adoptive and immune checkpoint inhibitors — to the treatment of CRC is intended to overcome the limits of classical therapy. We review the current state of the art for immunotherapy of CRC, such as the use of dendritic cell-, peptide-, tumour-derived, DNA-vaccines, viral vector vaccines, cell therapy, oncolytic viral therapy, immune checkpoint inhibitors in the light of perspectives for further improvements for clinical application.*

**Key words:** colorectal cancer, immunotherapy, vaccines, immune checkpoint inhibitors, cellular therapy.

HEALTHCARE. 2021; 12: 24—36.

COLORECTAL CANCER IMMUNOTHERAPY

T. M. Doroshenko, H. A. Sauryskaya, T. V. Lekunovich, I. N. Seviaryn, S. V. Kozlovskaya, D. V. Chygh, D. A. Davydov, A. S. Portyanko

В мире колоректальный рак (КРР) является третьим по распространенности онкологическим заболеванием среди мужчин и вторым — среди женщин [1]. В 2019 г. в Республике Беларусь КРР занимал 2-е место по смертности от онкологических заболеваний у мужчин и лидировал среди женского населения. Более чем у 40% пациентов КРР выявляется на III—IV стадии заболевания [2].

Метастазы являются основным фактором, отягощающим течение КРР. По данным отечественных и зарубежных авторов, к моменту постановки диагноза примерно у 25% пациентов устанавливается метастатическое поражение, у 30—50% метастазы диагностируются в дальнейшем [3—5]. Другим важным фактором, обуславливающим высокую смертность пациентов с КРР, является низкая чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии (ХТ). Так, 5-летняя выживаемость пациентов с нерезектабельными метастазами

в печень на фоне проводимой ХТ составляет от 2,2 до 13% [4, 6, 7].

В алгоритмах диагностики и лечения злокачественных новообразований предусмотрено проведение хирургического лечения первичной опухоли кишечника и метастазов с последующей адъювантной ХТ по схемам FOLFOX, CapeOx или FOLFIRI с возможностью включения в схему лечения таргетных препаратов: моноклональных антител-ингибиторов фактора роста эндотелия (VEGF) или рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) [8]. Существенные недостатки химиотерапевтического лечения — это резистентность к проводимой терапии у части пациентов, а также выраженные побочные эффекты, препятствующие в ряде случаев завершению полного курса [4—5]. Поиск новых, дополнительных подходов к терапии КРР, позволяющих снизить риск возврата болезни после хирургического и химиотерапевтического лечения, а также улучшить показатели

лечения для пациентов с метастазами,— актуальная задача для онкологии во всем мире.

Иммунный надзор является составляющей частью процесса иммуноредактирования опухоли (от англ. cancer immunoediting) — общепринятой модели, описывающей активное динамичное взаимодействие иммунной системы и растущей раковой опухоли [9]. Иммунная система активно предотвращает развитие опухолей в организме посредством иммунного надзора — эффективного иммунного ответа на опухолевые неоантигены, экспрессируемые раковыми клетками. Иммуноредактирование состоит из 3 фаз: элиминации, равновесия и ускользания. В фазу элиминации иммунная система за счет механизмов как врожденных, так и приобретенных реакций эффективно уничтожает опухолевые клетки и предотвращает формирование опухоли. В случае неэффективности фазы элиминации на смену ей приходит фаза равновесия — субклинического течения процесса, при котором иммунные реакции сдерживают рост опухоли, однако происходит «редактирование» (editing) опухолевых клеток иммунной системой и появляется устойчивость к механизмам контроля. В условиях иммунного надзора в опухоли выживают клетки, несущие слабые антигены, не распознаваемые Т-лимфоцитами. С этого момента начинается фаза ускользания — клинического проявления и роста опухоли в организме, когда «отредактированные» опухолевые клетки не распознаются или не контролируются иммунной системой пациента и создают иммуносупрессивное микроокружение.

В настоящее время накоплено большое количество экспериментальных и клинических данных об участии иммунной системы в развитии КРР, подтверждающих концепции иммунного надзора и иммуноредактирования [10—13]. Задачей иммунотерапии является вовлечение максимально возможного числа механизмов иммунной системы для борьбы с опухолевыми клетками.

Современная иммунотерапия представляет собой перспективный метод терапии онкологических заболеваний, направленный на активацию и мобилизацию собственных противоопухолевых иммунных реакций пациента, включает в себя активную иммунотерапию, адоптивную клеточную терапию, онколитическую вирусную терапию и применение антител про-

тив контрольных точек (рис. 1). Чаще всего под иммунотерапией понимают терапию ингибиторами контрольных точек (ИКТ). Это терапия моноклональными антителами, направленными против молекул-регуляторов противоопухолевого ответа на поверхности лимфоцитов или опухолевых клеток. Антитела могут быть направлены, например, против Т-лимфоцитарного антигена-4 (T-lymphocyte antigen-4 — CTLA-4), белка программируемой клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1 — PD-1), PD-1 лиганда (PD-1ligand — PD-L1).

Активная иммунотерапия реализуется из нескольких опций с использованием вакцин: пептидных вакцин, разрушенных опухолевых клеток, дендритных клеток (ДК), полученных *in vitro*, дезоксирибонуклеиновых (ДНК) вакцин, вакцин на основе вирусных векторов и др. (см. рис. 1). Адоптивная клеточная терапия заключается во введении живых клеток-эффекторов после определенных лабораторных манипуляций с ними *in vitro*: экспансии, активации и/или генетической модификации. К такому подходу относятся цитокин-индуцированные киллерные (ЦИК) клетки, натуральные киллерные (НК) клетки и различные модификации CAR-клеток (несущих искусственный химерный Т-клеточный рецептор — ТКР): Т-лимфоцитов и НК-клеток (см. рис.1).

Цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ) являются основой приобретенного противоопухолевого иммунитета, но для успешной элиминации злокачественных клеток необходимо также участие антигенпрезентирующих клеток (АПК): макрофагов, дендритных клеток и В-лимфоцитов (рис. 2). АПК поглощают опухолевый материал, расщепляют его и затем представляют лимфоцитам в виде комплекса коротких опухолевых пептидов с молекулами главного комплекса гистосовместимости (*main histocompatibility complex* — МНС). Наивному Т-лимфоциту необходимо распознать опухолевый антиген на поверхности АПК своим ТКР, состоящим из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей. Для его активации также необходимо участие в процессе презентации ко-стимуляторных молекул, в частности CD80 и CD86 на мембране АПК и CD28 [14]. Такая активированная Т-клетка при встрече с клеткой-мишенью и распознавании антигена в комплексе с молекулами МНС своим ТКР способна реализовать весь потенциал ЦТЛ. Для регуляции цитостатического ответа существуют также

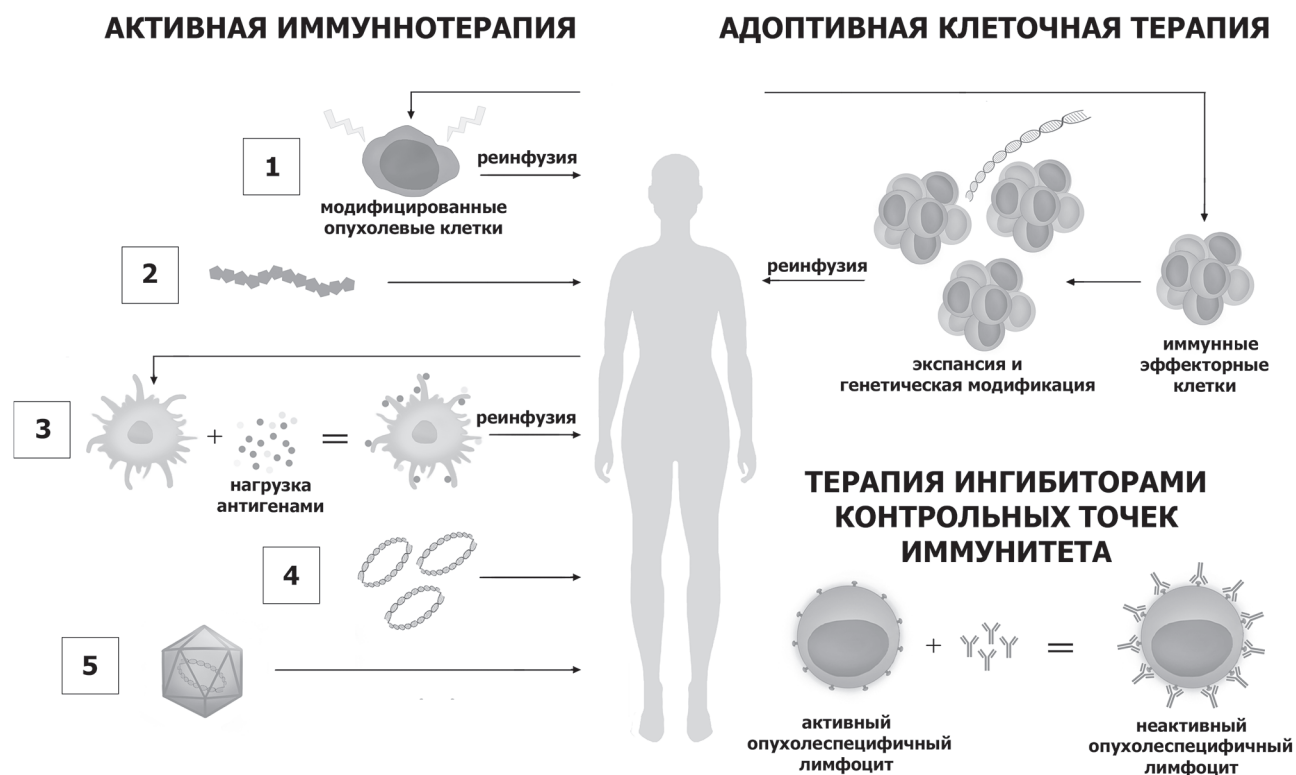


Рис. 1. Методы иммунотерапии. Активная иммунотерапия: 1) вакцины на основе аутологических опухолевых клеток; 2) пептидные вакцины; 3) дендритно-клеточные вакцины; 4) ДНК-вакцины; 5) онколитические вирусы и вакцины на основе вирусных векторов

коингибирующие молекулы, представленные на поверхности лимфоцита, и клетки-мишени, например PD-L1 и PD-L2. Их взаимодействие приводит к блокировке сигналинга ТКР, снижению синтеза цитокинов, угнетению функциональной активности и пролиферации ЦТЛ и в конечном итоге — к анергии и апоптозу Т-клетки [11, 14]. Участвуют в уничтожении опухолевых клеток и различные популяции клеток врожденного иммунитета: макрофаги, НК-клетки, минорные субпопуляции Т-клеток, не рестриктированные по МНС класса I,  $\gamma\delta$ -Т-клетки с Т-клеточным рецептором, состоящим из  $\gamma$ - и  $\delta$ -цепей (см. рис. 2).

Остановимся подробнее на всех перечисленных методах иммунотерапии.

### Активная иммунотерапия

Активная иммунотерапия направлена на выработку специфического противоопухолевого Т-клеточного ответа с использованием различных вариантов представления иммунной системе собственной опухоли пациента либо его опухолеспецифических антигенов, а также аллогенных вариантов опухолевых клеток. К этой терапии относятся:

- ДК-вакцины;

- опухолевые вакцины (лизат собственной опухоли пациента), инактивированные клетки как собственной опухоли, так и перевиваемых аллогенных клеточных линий;
- опухолеспецифические антигены в виде белков и пептидов;
- ДНК-вакцины, представляющие собой плазмиды, несущие закодированные опухолевые антигены;
- вирусные векторы на основе неинфекционных, нереплицирующихся штаммов вирусов человека, несущие закодированные опухолевые антигены.

**ДК-вакцины.** ДК представляют собой основные профессиональные АПК, непрерывно и активно поглощающие частицы клеток, вирусы, белки и пептиды из своего окружения путем эндоцитоза. ДК, в отличие от других АПК, конститутивно экспрессируют коstimуляторные молекулы и изначально способны презентировать антигены Т-лимфоцитам. ДК секретируют интерлейкины: 12 (ИЛ-12) и 15 (ИЛ-15), также интерфероны I типа (ИФН I) для перехода наивных Т-клеток из покоящегося в делящееся состояние [15]. У онкологических пациентов отмечается снижение содержания ДК

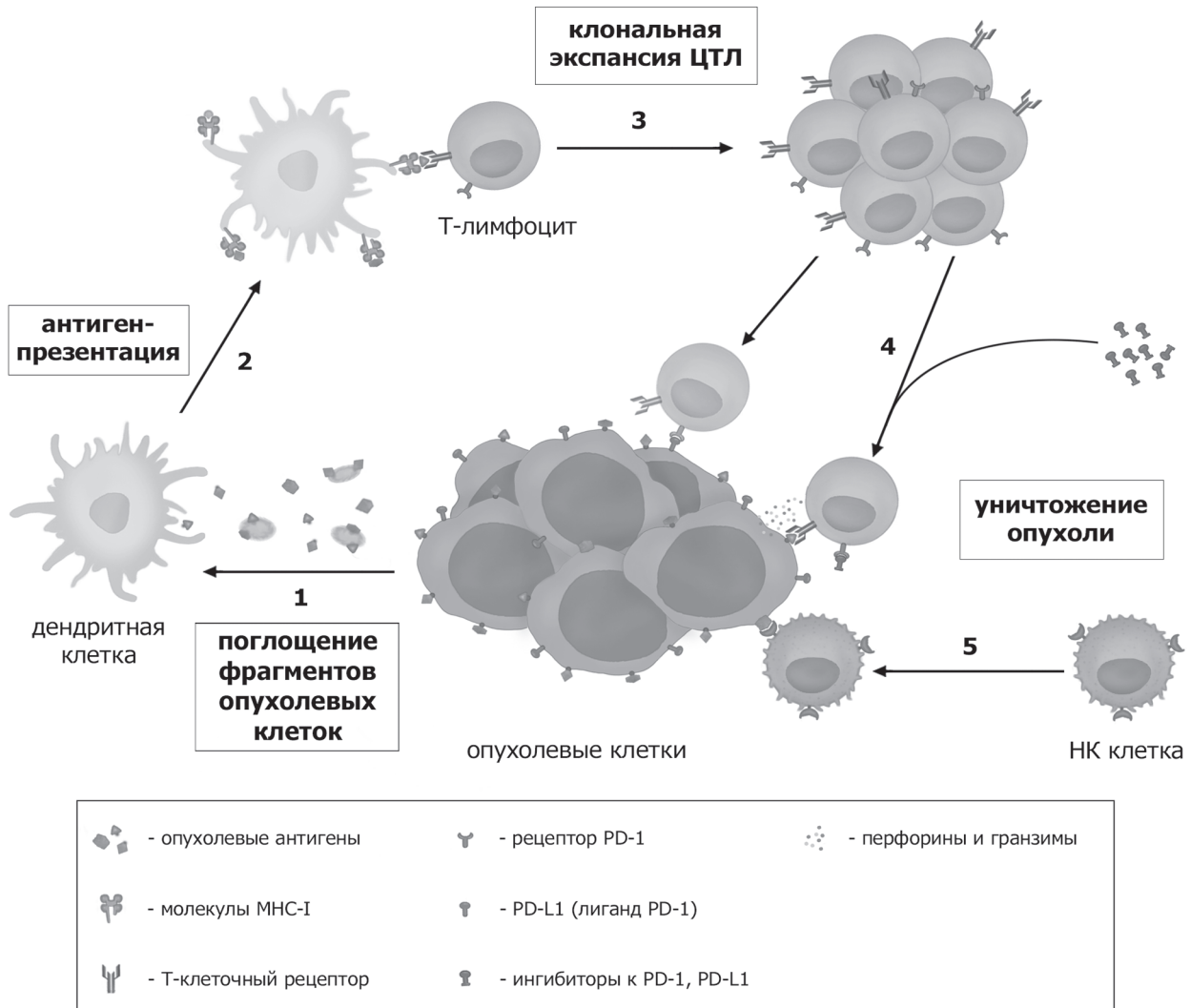


Рис. 2. Этапы развития противоопухолевого цитотоксического иммунного ответа

и их функциональная неполноценность, что было показано в том числе и для КРР [16].

Для клеточной терапии чаще всего используют ДК, полученные *in vitro* из моноцитов периферической крови. Они культивируются в присутствии коктейля цитокинов и факторов, обеспечивающих дальнейшее созревание и активацию ДК в присутствии целевого антигена. Выбор антигена и его качество является критичным для эффективности ДК-терапии. Антиген может быть представлен либо в виде белка, либо в виде кодирующих его ДНК или матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) (табл. 1). Антигенная доставка в ДК может происходить путем эндоцитоза или пиноцитоза (поглощения опухолевых белков, пептидов, цельных опухолевых клеток) либо введением в клетку мРНК или ДНК путем электропорации (создание пор в клеточной мембране под действием электрического поля), липофекции (с помощью

липосом, где положительно заряженные молекулы липидов образуют комплекс с отрицательно заряженными молекулами нуклеиновых кислот) или вирусной трансдукции (инфекции). В качестве белкового антигена могут быть использованы собственные опухолевые клетки, содержащие полный спектр мутировавших белков (неоантигенов) конкретного пациента. Из них получают лизат либо культуру опухолевых клеток, которые используют для праймирования ДК в процессе их созревания и активации. Возможно применение аллогенных опухолевых клеток из перевиваемых клеточных линий, иногда животного происхождения, а кроме того, опухолевых синтетических пептидов и белков. Все варианты опухолевых антигенов имеют как свои преимущества, так и недостатки (см. табл. 1).

Зрелые активированные ДК несут поверхностные молекулы и рецепторы, обеспечивающие их миграцию в лимфоузел (CD197), презентацию



антигена (молекулы HLA I и II класса) и активацию Т-лимфоцитов (ко-стимулирующие молекулы CD40, CD80, CD83, CD86). Для клеточной терапии они вводятся либо внутрикожно (подкожно), откуда мигрируют в ближайшие лимфоузлы, либо непосредственно в лимфоузлы под ультразвуковым контролем. Допускается введение незрелых ДК непосредственно в опухоль. Установлено, что место внутрикожного введения ДК и его близость к опухолевым очагам не влияют на эффективность формирования опухоле-специфического Т-клеточного ответа [17].

Результаты клинических испытаний применения ДК-вакцины APCEDEN показали значительное увеличение медианы общей выживаемости

(ОВ): 356 дней против 157 в контрольной группе (пациенты, получавшие поддерживающую терапию, n=85). Вакцину применяли для лечения пациентов с рефрактерными солидными опухолями различной локализации (n=51) с использованием лизата собственной опухоли пациентов, в том числе КРР (n=7) [18]. Применение вакцины DC/PANVAC в рандомизированном исследовании II фазы в терапии пациентов с резектабельными метастазами КРР (n=38) продемонстрировало клинический эффект [19]. Медиана ОВ на момент наблюдения не была достигнута в экспериментальной группе, а в группе сравнения составила 44,1 [36,2—63,4] мес, в то время как безрецидивная выживаемость (БРВ) в обеих группах была

Таблица 1

**Антигены и способы их доставки в ДК**

Антиген	Способ получения	Преимущества	Недостатки	Способ доставки
Опухолевые или опухолеассоциированные белки	Синтетические пептиды и белки	Просты в применении, подходят для мониторинга иммунологического ответа	Спектр экспрессии ограничен определенными типами опухолей и МНС; необходимо проводить исследование опухолевой ткани пациента	Эндо- и пиноцитоз
	Аутологичные опухолевые клетки: лизат, облученные клетки	Содержат весь набор опухолевых белков	Существует вероятность ответа на аутоантигены; операционный/ биопсийный материал не всегда доступен в нужном количестве и качестве	
	Аллогенные опухолевые клетки, в том числе животного происхождения, несущие определенные опухолевые антигены, например раково-эмбриональные антигены: лизат, облученные клетки	Подходит для пациентов, у которых не доступны аутологичные опухолевые клетки	Спектр экспрессии ограничен определенными типами опухолей и МНС; необходимо проводить исследование опухолевой ткани пациента	
ДНК, кодирующая опухолевые или опухолеассоциированные белки	ДНК-вектор или аналогичная конструкция в составе вирусной частицы	Длительная презентация антигенов	Спектр экспрессии ограничен определенными типами опухолей и МНС; необходимо проводить исследование опухолевой ткани пациента	Вирусная трансдукция, электропорация, липофекция
мРНК, кодирующая опухолевые или опухолеассоциированные белки	Синтетическая мРНК	Можно вводить конструкцию, кодирующую сразу несколько антигенов; нет интеграции в геном ДК	Уязвима к деградации; спектр экспрессии ограничен определенными типами опухолей и МНС; необходимо проводить исследование опухолевой ткани пациента	Электропорация, липофекция

сопоставимой, разница — статистически незначимой [19].

В исследовании, включавшем 19 пациентов с КРР после комплексного лечения (хирургическая резекция метастазов в печени и проведенная полихимиотерапия), бессобытийная выживаемость (БСВ) у пациентов, получавших ДК, нагруженных лизатом метастазов ( $n=8$ ), составила 25,26 мес (95% ДИ (8,74—не достигнуто на момент наблюдения)) против 9,53 мес (95% ДИ (5,32—18,88)) в группе сравнения (наблюдавшиеся, не проходившие лечение) ( $p=0,067$ ) [20].

**ДНК-вакцины** представляют собой плазмиды, в которых под «сильным» промотором находится последовательность, кодирующая ДНК антигена, на который должен развиваться ответ в ходе вакцинаций. Как правило, вводят такие вакцины внутримышечно, после чего включается несколько механизмов: антиген начинает экспрессироваться на соматических клетках (миоцитах), АПК (ДК и макрофаги), привлеченные в место введения, поглощают как плазмидную ДНК, так и трансформированные плазмидой клетки и их обломки и далее презентуют антиген Т-лимфоцитам и стимулируют формирование иммунного ответа [21]. Большие надежды связывали с перспективой применения ДНК-вакцин в качестве профилактики инфекционных заболеваний и лечения в онкологии, однако на сегодняшний день зарегистрировано только несколько противoinфекционных вакцин в ветеринарии и 1 генотерапевтический лекарственный препарат: неоваскулген — ДНК-плазида, несущая человеческий ген *VEGF*, применяемый для лечения хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза [22]. Главными проблемами применения ДНК-вакцин, выявленными в ходе многочисленных клинических исследований, являются низкая эффективность трансфекции клеток человека *in vivo*, слабая иммуногенность и необходимость ревакцинаций [23]. Изучалась возможность терапии КРР ДНК-вакцинами, кодирующими раковый эмбриональный антиген (РЭА). Несколько проведенных исследований I фазы показали хорошую переносимость лечения при отсутствии объективного клинического ответа [24, 25].

Применение различных **опухолевых белков и пептидов** в качестве вакцины как индукторов специфического противоопухолевого ответа основано на том, что АПК способны их поглощать, обрабатывать и презентировать Т-лим-

фоцитам. Так как иммуногенность пептидов сама по себе низкая, их применяют вместе с адъювантами. Было проведено достаточно много клинических испытаний терапии пациентов с КРР III—IV стадии различными вариантами пептидных вакцин на основе опухолевых антигенов (белки теплового шока, ферменты репарации ДНК, раково-тестикулярные антигены и др.) [26—30], однако данных о дальнейших исследованиях, позволяющих сделать статистически значимые выводы об эффективности лечения, не опубликовано.

Перспективным направлением является использование вакцин на основе **рекомбинантных вирусных векторов**, чаще всего аденовирусов, осповакцины или ретровирусов, кодирующих опухолевые антигены. Так как вирусные частицы сами по себе являются иммуногенными, то выступают одновременно и в качестве носителя, и в качестве адъюванта (за счет сигналинга через молекулы Toll-like receptors — TLR) для данной вакцины и обеспечивают хороший противоопухолевый ответ. В настоящее время проходит несколько клинических испытаний по применению вирусных векторов, кодирующих опухолевые антигены РЭА и Epithelial cell adhesion molecule (Eр-CAM) [31].

#### Адоптивная клеточная терапия

Адоптивная клеточная терапия (от англ. adopt — усыновлять, принимать, усваивать) представляет собой введение пациенту каких-либо компонентов клеточного звена иммунной системы: аутологичных ЦИК, НК и CAR-T клеток.

**ЦИК** создаются путем экспансии лимфоцитов периферической крови *in vitro* с использованием антител анти-CD3 и коктейля цитокинов. Хотя они и представляют собой гетерогенную популяцию клеток, но большую часть составляют CD3<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, несущие на себе молекулы как Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), так и НК-клеток (CD56<sup>+</sup>). Они обладают цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам, которые не несут на своей поверхности или несут дефектные молекулы МНС I типа (МНС-I), недоступные для действия цитотоксических лимфоцитов [32]. Показана цитотоксичная активность ЦИК-клеток посредством перфорина и гранзима В в отношении опухолевых клеток различного происхождения. В клинических испытаниях было установлено, что применение ЦИК у онкологических пациентов приводит

к уменьшению размеров опухоли, при этом отмечено увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов на поздних стадиях заболевания [33, 34].

Для пациентов с КРП применение ЦИК совместно с ХТ приводило к значительному клиническому эффекту. Медианы БРВ и ОВ в группе ЦИК-терапии составили 25,8 и 41,3 мес соответственно против 12,0 (log-rank тест,  $p=0,01$ ) и 30,8 мес (log-rank тест,  $p=0,037$ ) в группе изолированной ХТ [35]. Н. Zhao и соавт. в клиническом испытании с участием 122 пациентов с метастатическим КРП продемонстрировали увеличение 3-годичной БСВ и ОВ в группе терапии ЦИК+ХТ до 20 и 48% соответственно против 13 и 23% в группе сравнения (только ХТ) ( $p=0,131$  и  $p<0,001$  соответственно) [36].

Большое число исследований было проведено по применению ЦИК совместно с ДК, что обеспечивает задействование в лечении как врожденного (ЦИК), так и приобретенного (ДК) иммунитета против опухоли. В метаанализе 10 работ по совместной терапии ДК+ЦИК и ПХТ по схеме FOLFOX, включавшей 881 пациента с КРП, был показан клинический эффект: увеличение 2-летней ОВ (отношение шансов (ОШ) — 2,77; 95% ДИ (1,58—4,86);  $p=0,0004$ ), частоты объективного ответа (ОШ — 1,85; 95% ДИ (1,34—2,56);  $p=0,0002$ ) и частоты контроля заболевания (полный ответ, частичный ответ или стабильное заболевание) (ОШ — 2,54; 95% ДИ (1,76—3,67);  $p=0,00001$ ) [37]. Также было показано, что у пациентов, получавших комбинированную терапию FOLFOX и ДК+ЦИК, преобладали побочные реакции легкой степени тяжести по сравнению с контрольной группой [37].

Клетки CAR-T получают из лимфоцитов крови пациента, вводя в них конструкции химерного рецептора с помощью вирусных векторов *in vitro* (рис. 3) [38]. Перед введением терапевтической дозы CAR-T (от  $10^9$  клеток) пациент подвергается так называемому кондиционированию (лимфодеплеции) для «освобождения территории» для адоптивно перенесенных модифицированных клеток.

CAR-T-клетка распознает мишень (опухолевый антиген) с помощью внеклеточного фрагмента CAR — высокоспецифичного вариабельного фрагмента антитела (single-chain variable fragment — scFv) (рис.4).

Главным преимуществом этого рецептора является то, что ему не нужна коактивация, так

как он содержит дополнительные сигнальные домены костимуляторных рецепторов: CD28 или чаще всего 4-1BB (см. рис. 4). За активацию, пролиферацию и выполнение эффекторных функций CAR отвечает внутриклеточный сигнальный домен, состоящий из  $\zeta$ -цепи молекулы ТCR (см. рис.4) [39, 40]. Последние поколения (IV и V), так называемые бронированные CAR-T, содержат дополнительные домены, кодирующие иммуностимулирующие цитокины (IL-2, IL-12, IL-8, IL-15, IL-18), что позволяет увеличить экспансию CAR-T-клеток и делает их устойчивыми к иммуносупрессивному опухолевому окружению [41]. Также CAR-T могут содержать «суицидальную метку», например модифицированный вариант рецептора EGFR, позволяющий их убить моноклональными антителами — цетуксимабом. В случае необходимости это помогает контролировать их экспансию в организме пациента.

Нужно отметить, что среди побочных эффектов терапии есть жизнеугрожающие состояния: неврологические осложнения, синдром высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм) [42, 43]. С последним успешно справляются, применяя таргетную терапию анти-ИЛ-6. FDA в 2017 г. был одобрен первый продукт клеточной генной терапии Kymriah (CAR-T к CD19) для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). В настоящее время получили одобрение FDA (Food and Drug Administration, США) еще несколько клеточных продуктов CAR-T, нацеленных на CD19: маркер В-лимфоцитов для лечения рефрактерных В-лимфом [44].

Американское общество клинической онкологии (ASCO) в ежегодном докладе «Успехи клинической онкологии» за 2018 г. (Clinical Cancer Advances) назвало CAR-T-клеточную терапию главным достижением года. Получены впечатляющие успехи в лечении онкогематологических пациентов с исчерпанными возможностями терапии (объективный клинический ответ у 70—90% пациентов с В-клеточным ОЛЛ), что позволяет надеяться на возможности CAR-T-клеток и в борьбе с солидными опухолями [38, 45]. В настоящее время проходят 535 клинических испытаний CAR-T-терапии злокачественных новообразований. Однако есть ряд проблем, с которыми сталкиваются разработчики, прежде всего это поиск идеальных мишеней: чем шире будет представлен антиген на здоровых тканях, тем фатальнее будут осложнения терапии.

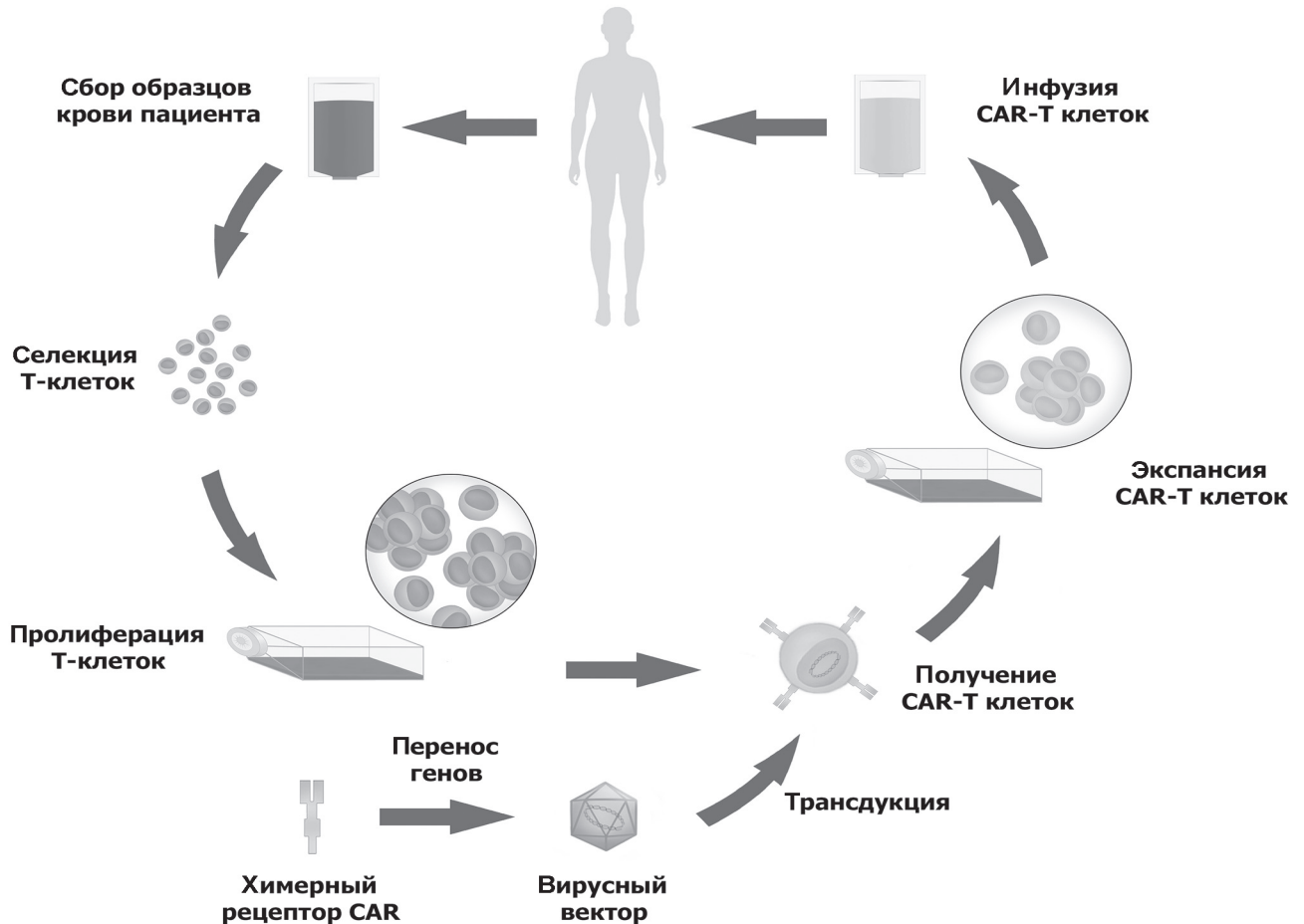


Рис. 3. Адоптивная CAR-T терапия включает следующие этапы: забор крови пациента (1), выделение Т-лимфоцитов (2, 3), вирусную трансдукцию лимфоцитов вектором, кодирующим CAR-конструкцию (4), экспансию CAR-T-клеток (5, 6), введение их пациенту (7)

Перспективным выглядит применение CAR-T-терапии в лечении КРР. В настоящее время проходит ряд клинических испытаний I/II фазы как для лечения метастатического КРР, так и с целью предотвращения рецидивов при лечении III стадии заболевания после радикальной хирургической операции (табл.2).

Наиболее часто в клинических испытаниях используют CAR-T анти-HER2, РЭА, EGFR для опухолей, позитивных по экспрессии данных антигенов [45].

Помимо терапевтических клеток, нацеленных на один определенный опухолевый антиген, ведутся активные действия по разработке «универсального» клеточного продукта против широкого круга опухолевых белков и, соответственно, опухолевых клеток. Примером являются NKR-2-клетки — генетически модифицированные аутологичные Т-лимфоциты, экспрессирующие CAR на основе полноразмерного рецептора натуральных киллеров NKG2D (natural killer group 2D) с сигнальным доменом Т-клеточного рецептора CD3 [46,

47]. NKG2D — это рецептор, экспрессирующийся на НК-клетках, НК-Т-клетках и активированных Т-лимфоцитах CD8<sup>+</sup>, обеспечивающих распознавание и уничтожение опухолевых или инфицированных вирусами клеток [48]. У человека известно 8 лигандов NKG2D, которые экспрессируются поврежденными, инфицированными или малигнизированными клетками [48, 49]. Около 80% первичных опухолей человека экспрессируют по меньшей мере один из этих лигандов, чаще — несколько [50, 51]. Задействование нескольких мишеней уменьшает вероятность «ускользания» опухоли от CAR-лимфоцитов путем формирования клонов, не несущих антиген. На доклинических испытаниях и первых фазах клинических испытаний было показано, что применение NKR-2-клеток не требует лимфодеплеции пациента, а сами клетки, хотя и персистируют в тканях не более 7 сут, обеспечивают длительный противоопухолевый иммунитет [47]. В настоящее время проводят 2 клинических испытания NKR-2 клеточной терапии у пациентов с КРР: с резектабельными



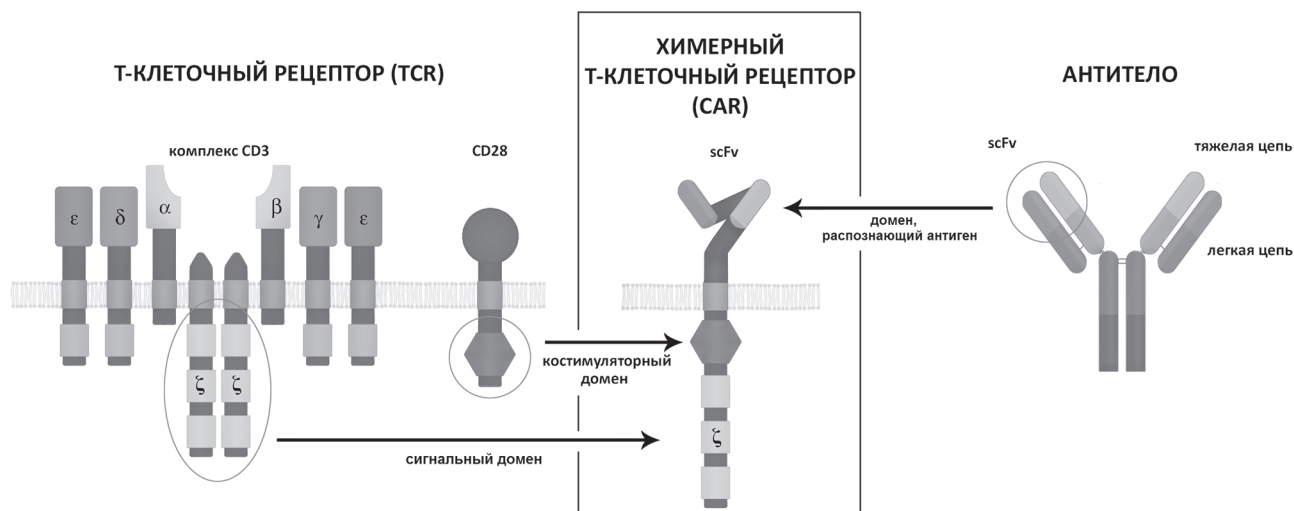


Рис. 4. Структура рецептора CAR

(NCT03310008) и нерезектабельными (NCT03370198) метастазами в печени.

### Онколитическая вирусная терапия

Онколитическая вирусная терапия, или виротерапия, — лечение с использованием генно-модифицированных вирусных частиц, обладающих цитолитическими, онкоселективными и иммуностимулирующими свойствами. Многие вирусы характеризуются преимущественной, хотя и не исключительной, тропностью к опухолевым клеткам. В малигнизированных клетках размножение генно-модифицированных вирусных частиц происходит более эффективно за счет измененного клеточного сигналинга, например активированного EGFR/Ras сигнального пути, что способствует массивному инфицированию и лизису множества опухолевых клеток, в то время как в нормальных клетках организма запускаются процессы апоптоза, что ограничивает распространение вирусной инфекции в здоровых тканях [52, 53]. При лизисе опухолевых клеток высвобождаются опухолевые антигены и формируется Т-клеточный противоопухолевый ответ, который дополняет вирусное уничтожение клеток.

В настоящее время направление виротерапии активно развивается для лечения пациентов с неоперабельными опухолями, главным образом головного мозга, поджелудочной железы, печени, а также меланомы [53]. На данный момент единственным онколитическим вирусным препаратом, имеющим регистрацию FDA, является Talimogene laherparepvec (T-VEC) — для лечения меланомы с метастатической стадией за-

болевания IIIB/C—IVM1a. Препарат представляет собой генетически модифицированный вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) с удаленными генами нейровирулентности и введенным геном человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМКФ) для усиления иммуногенности [54].

Проводят исследования виротерапии KPP. В исследовании 1970—1980 гг. в Латвии по применению онколитического аттенуированного энтеровируса Rigvir в группе из 69 пациентов с KPP (II—IV стадия заболевания) было показано увеличение ОБ до 77,5% в экспериментальной группе по сравнению с 41% — в контрольной [55]. В настоящее время Rigvir зарегистрирован для клинического применения в Латвии, Грузии, Армении и Узбекистане для лечения меланомы, но не опухолей другой нозологии [55].

В рандомизированном исследовании II фазы по применению Pelareorep (Reolysin™), рекомбинантного онколитического реовируса, инфицирующего и лизирующего преимущественно опухолевые клетки с активированным EGFR/Ras сигнальным путем, совместно с FOLFOX6/бевацизумабом, у пациентов с метастатической стадией KPP был показан незначительный клинический эффект [56]. БСВ в группе Pelareorep составила 7 мес против 9 мес в контрольной группе FOLFOX6/бевацизумаб (0% CI (1,18—2,15);  $p=0,046$ ). Статистически значимой разницы в ОБ установлено не было (медиана 19,2 мес против 20,1 мес; HR — 1,22;  $p=0,38$ ) [56].

В настоящее время проводят несколько клинических испытаний I/II фазы генетически модифицированных онколитических вирусов для

Таблица 2

**Зарегистрированные на ресурсе «Clinical Trials.gov» продолжающиеся клинические испытания с использованием CAR-T-клеток при лечении КРР (на январь 2021)**

Мишень	Патология	Идентификационный номер	Фаза	Введение	Кол-во пациентов	Год
EGFR IL-12	Метастатический КРР	NCT03542799	I/II	Системное	20	2018
EGFR	EGFR-положительный КРР	NCT03152435	I/II	Системное	20	2017
NKG2D	Метастатический КРР	NCT03692429	I	Системное	36	2018
CEA	Метастатический КРР	NCT02959151	I/II	Сосудистая интервенционная терапия/внутриопухолевое	20	2016
NKR-2	КРР с нерезектабельным и метастазами в печени	NCT03370198	I	Трансартериальное в печень	18	2017
NKR-2	КРР с потенциально резектабельными метастазами в печени	NCT03310008	I	Системное	36	2017
MUC 1	КРР	NCT02617134	I/II	Системное	20	2015
HER2	КРР	NCT02713984	I/II	Системное	60	2016
CEA	КРР	NCT02349724	I	Системное	75	2015
CEA	КРР с метастазами по брюшине или злокачественным асцитом	NCT03682744	I	Внутрибрюшинное	18	2018
C-MET	КРР	NCT03638206	I/II	Системное	73	2018
ErCAM	КРР	NCT03013712	I/II	Сосудистая интервенционная терапия/инфузия с помощью эндоскопии	60	2017
CD133	КРР	NCT02541370	I/II	Системное	20	2015
CEA	РЭА-положительные опухоли ЖКТ, включая КРР с метастазами в печени	NCT02850536	I	Трансартериальное в печень/внутрипанкреатическая ретроградная венозная инфузия	5	2015
HER2	КРР	NCT03740256	I	Системное/внутриопухолевое	39	2018
CEA	РЭА-положительная аденокарцинома ЖКТ, включая КРР с метастазами в печени	NCT02416466	I	Трансартериальное в печень	8	2015
мезотелин	КРР, рак яичников	NCT04503980	I	Системное	10	2020
CEA	РЭА-положительные солидные опухоли, включая КРР	NCT04348643	I, II	Системное	40	2020

лечения метастатической стадии КРР, в частности вируса осповакцины Реха-Вес с инактивированным геном тимидинкиназы и введенным геном ГМ-КСФ, что обеспечивает ему, соответственно, онкоселективность и дополнительную иммуногенность при совместном

применении с ингибиторами контрольных точек (NCT03206073), вируса осповакцины TBio-6517 в сочетании с ингибиторами контрольных точек (NCT04301011), рекомбинантного аденовируса DNX-2440 (NCT03225989), генетически модифицированного вируса простого герпеса,

селективно реплицирующегося в опухолевых клетках, при сочетанном применении с ингибиторами контрольных точек (NCT04348916).

### Терапия ингибиторами контрольных точек

Киллерный эффект ЦТЛ в норме жестко регулируется для предотвращения аутоиммунной реакции против собственных органов и тканей. Опухолевые клетки используют молекулярные механизмы регуляции ответа ЦТЛ для собственного выживания в условиях опухолевого микроокружения [14], блокируя сигналинг с ТКР и вызывая угнетение функциональной активности и апоптоз ЦТЛ.

Всего на сегодняшний день известно несколько десятков регуляторных молекул [15], наибольшее клиническое значение из них имеют CTLA-4 и PD-1. Задача терапии ИКТ — блокировать одно из звеньев взаимодействия ЦТЛ и опухолевой клетки: либо на самом лимфоците (анти-CTLA-4, PD-1, PD-L1 антитела), либо на мишени (анти-PD-L1 и/или PD-L2 антитела), и дать возможность лимфоциту реализовать свой киллерный эффект.

В 2018 г. Нобелевскую премию по физиологии и медицине получили разработчики метода иммунотерапии рака ИКТ Дж. Эллисон (университет Техаса, США) и Т. Хондзе (университет Киото, Япония).

Впервые ИКТ были применены для успешного лечения метастатической меланомы и немелкоклеточного рака легкого [57—60], что связано с высокой мутационной нагрузкой этих типов опухолей. Чем больше количество мутаций в ДНК, тем большее число мутантных белков, неоантигенов презентируют опухолевые клетки. Это повышает шанс Т-лимфоцитов распознать их как «не свой, враг» и уничтожить. КРР может быть разделен на 2 группы: с микросателлитной нестабильностью и, соответственно, с высокой мутационной нагрузкой (более 10—12 мутаций на  $10^6$  пар оснований ДНК) и с низкой мутационной нагрузкой. В настоящее время назначение ИКТ проводят в зависимости от мутационного статуса опухоли [13]. Нужно отметить, что при КРР с микросателлитной нестабильностью не более 15% терапия ИКТ реально может помочь лишь небольшой части пациентов. В испытании Check Mate 142 II фазы ингибитора PD-1 (моноклонального антитела nivolumab), включавшем 119 пациентов с КРР, характеризовавшемся микросателлитной неста-

бильностью, была показана клиническая эффективность. Объективный ответ был достигнут в 31% наблюдений, у 68,9% пациентов был достигнут 12-недельный контроль над заболеванием [61]. Совместное применение двух ИКТ — nivolumab и ipilimumab (ингибитор CTLA-4) — приводило к более высокому лечебному эффекту, но на фоне серьезного увеличения числа иммуноопосредованных побочных реакций выявлено 32% случаев возникновения реакций III—IV степени против 20% при монотерапии nivolumab [62]. По результатам этого клинического испытания Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA утвердило терапию ИКТ в качестве второй линии для пациентов с метастатическим КРР с микросателлитной нестабильностью [13].

В настоящее время для терапии КРР проводят 79 клинических испытаний лекарственных препаратов, главным образом моноклональных антител, направленных как на ИКТ (хорошо известны CTLA-4, PD-1, PD-L1/PD-L2, а также LAG3, TIM3, TIGIT), так и на рецепторы, усиливающие функциональную активность и пролиферацию Т-лимфоцитов (CD40, CD70, OX40 и др.) [63].

Таким образом, использование ИКТ иммунитета и терапевтических генно-модифицированных клеток открыло новую эру в онкологии. Их использование в сочетании с традиционными методами лечения (хирургическим, радиотерапии и ХТ) позволяет надеяться в будущем на значительное улучшение прогноза для пациентов с распространенными стадиями заболевания. Главной проблемой широкого применения клеточной иммунотерапии является сложность стандартизации производства и получения разрешительных документов для применения биомедицинских клеточных продуктов, что неизбежно отражается на их стоимости. Большое число проводимых исследований по клиническому применению высокоспецифичных, таргетных и персонализированных методов лечения на основе моноклональных антител и клеточных продуктов позволит в будущем сделать такую терапию эффективной, доступной и безопасной, в том числе и для метастатического КРР — огромной проблемы и вызова для современной онкологии.

*Работа выполнена при поддержке Министерства здравоохранения Республики Беларусь (договор 03.19 ГНТП «Новые технологии диагностики и лечения», подпрограмма «Онкологические заболевания»).*

**Контактная информация:**

Дорошенко Татьяна Михайловна — к.б.н., зав. отделением клеточных технологий республиканской молекулярно-генетической лаборатории канцерогенеза. РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова.  
Агр. гор. Лесной, 223040, Минский район.  
Сл. тел. +375 17 389-95-58.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Т. М. Д., А. С. П.  
Сбор и обработка материалов: Т. М. Д., И. Н. С., С. П. К., Д. В. Ч., Д. А. Д.  
Написание текста: Т. М. Д., И. Н. С., А. А. С., Т. В. Л.  
Редактирование: А. С. П.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394—424.
2. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л.Ф. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009—2018 гг. Минск: Нац. б-ка Беларуси; 2019. [Okeanov A. E., Moiseev P. I., Levin L. F. i dr. *Cancer in Belarus: Figures and Facts. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2009—2018. Nats. B-ka Belarusi*; 2019. (in Russian)]
3. Кохнюк В. Т. Распространенность, диагностика и результаты лечения колоректального рака у жителей Беларуси. *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі: Сер. медыцынскіх навук.* 2013; 2. [Kokhnyuk V. T. *Prevalence, diagnosis and treatment results of colorectal cancer among Belarusians. Vestsi Natsyyanal'nay Akademii Navuk Belarusi: Ser. medytsynskikh navuk.* 2013; 2. (in Russian)]
4. Clark M. E., Smith R. R. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J. Gastrointest Oncol.* 2014; 5(5): 374—87.
5. Kohne C. H. Current stages of adjuvant treatment of colon cancer. *Ann. Oncol.* 2012; 23: x71—x76.
6. Valderrama-Trevico A. I., Barrera-Mera B., Ceballos-Villalva J. C., Montalvo-Jave E. E. Hepatic Metastasis from colorectal cancer. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* 2017; 7(2): 166—75.
7. Koi M., Carethers J. The colorectal cancer immune microenvironment and approach to immunotherapies. *Future Oncol.* 2017; 13(18): 1633—47.
8. Суконко О. Г., Красный С. А. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований: Клинический протокол. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Профессиональное издание; 2019. [Sukonko O. G., Krasnyy S. A. *Algorithms for diagnosis and treatment of malignant neoplasms: Clinical Protocol. Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus. Professional'noe izdanie*; 2019. (in Russian)]
9. McCoach C. E., Bivona T. G. The evolving understanding of immunoediting and the clinical impact of immune escape. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10(3): 1248—52.
10. Franke A. J., Skelton W. P., Starr J. S. et al. Immunotherapy for colorectal cancer: a review of current and novel therapeutic approaches. *J. Natl. Cancer Inst.* 2019; 111(11): 1131—41.
11. Markman J. L., Shiao S. L. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer. *J. Gastrointest Oncol.* 2015; 6(2): 208—23.
12. Pernot S., Terme M., Voron T. et al. Colorectal cancer and immunity: what we know and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(14): 3738—50.
13. Ganesh K., Stadler Z. K., Cercek A. et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 16(6): 361—75.
14. Gaudino S. J., Kumar P. Cross-talk between antigen presenting cells and t-cells impacts intestinal homeostasis, bacterial infections, and tumorigenesis. *Front Immunol.* 2019; 10: 360.
15. Friedl P., Gunzer M. Interaction of T-cells with APCs: the serial encounter model. *Trends Immunol.* 2001; 22(4): 187—91.
16. Legitimo A., Consolini R., Failli A. et al. Dendritic cell defects in the colorectal cancer. *Hum. Vac. Immunother.* 2014; 10(11): 3224—35.
17. Calzascia T., Masson F., Di Bernardino-Besson W. et al. Homing phenotypes of tumor-specific CD8 T cells are predetermined at the tumor site by crosspresenting APCs. *Immunity.* 2005; 22(2): 175—84.
18. Kumar C., Kohli S., Chiliveru S. et al. A retrospective analysis comparing APCEDED® dendritic cell immunotherapy with best supportive care in refractory cancer. *Immunotherapy.* 2017; 9(11): 889—97.
19. Morse M. A., Niedzwiecki D., Marshall J. L. et al. A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2013; 258(6): 879—86.
20. Rodriguez J., Castacyn E., Perez-Gracia J. L. et al. A randomized phase II clinical trial of dendritic cell vaccination following complete resection of colon cancer liver metastasis. *J. Immunother Cancer.* 2018; 6(1): 96.
21. Gary E. N., Weiner D. B. DNA vaccines: prime time is now. *Curr. Opin. Immunol.* 2020; 65: 21—7.
22. Гавриленко А. В., Олейник Е. М., Воронов Д. А. Отдаленные результаты применения генно-инженерных конструкций на основе сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF165 «Неоваскулген» в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015; 8(3): 39—43. [Gavrilenko A. V., Oleynik E. M., Voronov D. A. *Long-term results of the use of genetically engineered constructs based on the vascular endothelial growth factor VEGF165 «Neovasculgen» in the complex treatment of chronic lower limb ischemia. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2015; 8(3): 39—43. (in Russian)]
23. Liu M. A. DNA vaccines: a review. *J. Intern. Med.* 2003; 253(4): 402—10.
24. Staff C., Mozaffari F., Haller B. K. et al. A Phase I safety study of plasmid DNA immunization targeting carcinoembryonic antigen in colorectal cancer patients. *Vaccine.* 2011; 29(39): 6817—22.
25. Conry R. M., Curiel D. T., Strong T. V. et al. Safety and immunogenicity of a DNA vaccine encoding carcinoembryonic antigen and hepatitis B surface antigen in colorectal carcinoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8(9): 2782—7.
26. McCann K. J., Mander A., Cazaly A. et al. Targeting carcinoembryonic antigen with DNA vaccination: on-target adverse events link with immunologic and clinical outcomes. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22(19): 4827—36.



27. Kloor M., Reuschenbach M., Pauligk C. et al. A frameshift peptide neoantigen-based vaccine for mismatch repair-deficient cancers: a phase I/IIa clinical trial. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26(17): 4503—10.
28. Correale P., Botta C., Martino E. C. et al. Phase Ib study of poly-epitope peptide vaccination to thymidylate synthase (TSPP) and GOLFIG chemo-immunotherapy for treatment of metastatic colorectal cancer patients. *Oncoimmunology.* 2015; 5(4).
29. Mazzaferro V., Coppa J., Carrabba M. G. et al. Vaccination with autologous tumor-derived heat-shock protein gp96 after liver resection for metastatic colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9(9): 3235—45.
30. Okuno K., Sugiura F., Hida J.-I. et al. Phase I clinical trial of a novel peptide vaccine in combination with UFT/LV for metastatic colorectal cancer. *Exp. Ther. Med.* 2011; 2(1): 73—9.
31. Lee C. L., Veeramani S., Molouki A. et al. Virotherapy: Current trends and future prospects for treatment of colon and rectal malignancies. *Cancer Invest.* 2019; 37(8): 393—414.
32. Introna M., Correnti F. Innovative clinical perspectives for CIK cells in cancer patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(2).
33. Gao X., Mi Y., Guo N. et al. Cytokine-Induced killer cells as pharmacological tools for cancer immunotherapy. *Front Immunol.* 2017; 8: 774.
34. Zhang Y., Schmidt-Wolf I. G. H. Ten-year update of the international registry on cytokine-induced killer cells in cancer immunotherapy. *J. Cell. Physiol.* 2020; 235(12): 9291—303.
35. Zhang J., Zhu L., Zhang Q. et al. Effects of cytokine-induced killer cell treatment in colorectal cancer patients: a retrospective study. *Biomed. Pharmacother.* 2014; 68(6): 715—20.
36. Zhao H., Wang Y., Yu J. et al. Autologous cytokine-induced killer cells improves overall survival of metastatic colorectal cancer patients: results from a phase II clinical trial. *Clin. Colorectal. Cancer.* 2016; 15(3): 228—35.
37. Zhang L., Mu Y., Zhang A. et al. Cytokine-induced killer cells/dendritic cells-cytokine induced killer cells immunotherapy combined with chemotherapy for treatment of colorectal cancer in China: a meta-analysis of 29 trials involving 2,610 patients. *Oncotarget.* 2017; 8(28): 45164—77.
38. Newick K., O'Brien S., Moon E., Albelda S. M. CAR T-cell therapy for solid tumors. *Ann. Rev. Med.* 2017; 68: 139—52.
39. Feins S., Kong W., Williams E. F. et al. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am. J. Hematol.* 2019; 94(S1): S3—S9.
40. Srivastava S., Riddell S. R. Chimeric antigen receptor T-cell therapy: challenges to bench-to bedside efficacy. *Jl.* 2018; 200(2): 459—68.
41. Huang R., Li X., He Y. et al. Recent advances in CAR-T-cell engineering. *J. Hematol. Oncol.* 2020; 13(1): 86.
42. Grigor E. J. M., Fergusson D., Kekre N. et al. Risks and benefits of chimeric antigen receptor T-Cell (CAR-T) therapy in cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transfus. Med. Rev.* 2019; 33(2): 98—110.
43. Fitzgerald J. C., Weiss S. L., Maude S. L. et al. Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Crit. Care Med.* 2017; 45(2): e124—e131.
44. Roex G., Timmers M., Wouters K. et al. Safety and clinical efficacy of BCMA CAR-T-cell therapy in multiple myeloma. *J. Hematol. Oncol.* 2020; 13(1): 164.
45. Wagner J., Wickman E., DeRenzo C., Gottschalk S. CAR T-cell therapy for solid tumors: bright future or dark reality? *Mol. Ther.* 2020; 28(11): 2320—39.
46. Sur D., Havasi A., Cainap C. et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for colorectal cancer. *J. Clin. Med.* 2020; 9(1).
47. Loney C., Verma B., Hendlisz A. et al. Study protocol for THINK: a multinational open-label phase I study to assess the safety and clinical activity of multiple administrations of NKR-2 in patients with different metastatic tumour types. *BMJ Open.* 2017; 7(11): e017075.
48. Murad J. M., Baumeister S. H., Werner L. et al. Manufacturing development and clinical production of NKG2D chimeric antigen receptor-expressing T-cells for autologous adoptive cell therapy. *Cytotherapy.* 2018; 20(7): 952—63.
49. Carapito R., Bahram S. Genetics, genomics, and evolutionary biology of NKG2D ligands. *Immunol. Rev.* 2015; 267(1): 88—116.
50. Spear P., Wu M.-R., Sentman M.-L., Sentman C. L. NKG2D ligands as therapeutic targets. *Cancer Immun.* 2013; 13: 8.
51. Sentman C. L., Meehan K. R. NKG2D CARs as cell therapy for cancer. *Cancer J.* 2014; 20(2): 156—9.
52. Lemos de M. A., Franco L. S., McFadden G. Oncolytic Viruses and the immune system: the dynamic duo. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2020; 17: 349—58.
53. Harrington K., Freeman D. J., Kelly B. et al. Optimizing oncolytic virotherapy in cancer treatment. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18(9): 689—706.
54. Dolgin E. Oncolytic viruses get a boost with first FDA-approval recommendation. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015; 14(6): 369—71.
55. Alberts P., Tilgase A., Rasa A. et al. The advent of oncolytic virotherapy in oncology: The Rigvir® story. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 837: 117—26.
56. Jonker D. J., Tang P. A., Kennecke H. et al. A Randomized phase II study of FOLFOX6/Bevacizumab with or without Pelareorep in patients with metastatic colorectal cancer: IND.210, a Canadian Cancer Trials Group Trial. *Clin. Colorectal. Cancer.* 2018; 17(3): 231—9.
57. Hodi F. S., O'Day S. J., McDermott D. F. et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(8): 711—23.
58. Peggs K. S., Quezada S. A. Ipilimumab: attenuation of an inhibitory immune checkpoint improves survival in metastatic melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010; 10(11): 1697—701.
59. Garon E. B., Leighl N., Patnaik A. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* Published Online. 2015: 11.
60. Brahmer J., Reckamp K. L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N. Eng. J. Med.* 2015; 373(2): 123—35.
61. Overman M. J., McDermott R., Leach J. L. et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(9): 1182—91.
62. Overman M. J., Lonardi S., Wong K. Y. M. et al. Durable Clinical benefit with Nivolumab plus Ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36(8): 773—9.
63. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>.

Поступила 25.06.2021.

Принята к печати 14.07.2021.

С. Н. ПИВОВАРЧИК, П. Е. КОРОТКЕВИЧ

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТКРЫТОЙ, ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЙ И РОБОТИЗИРОВАННОЙ ХИРУРГИИ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Видеоассистированные торакоскопические анатомические резекции легких все чаще применяются в лечении рака легкого. По мере накопления опыта хирургов расширяются и показания к их использованию. В представленном обзоре литературы отражены основные виды малоинвазивных хирургических вмешательств, используемых при лечении рака легкого в настоящее время: унипортальная и мультипортальная видеоассистированная (ВАТС) лобэктомия, роботизированная (РАТС) лобэктомия. Проведен сравнительный анализ по частоте развития послеоперационных осложнений, онкологической эффективности, качества жизни и экономических затрат с позиции доказательной медицины.

Использование ВАТС лобэктомии характеризуется достоверно меньшим числом послеоперационных осложнений и более коротким периодом нахождения в стационаре по сравнению с открытой лобэктомией. Непосредственные результаты РАТС и ВАТС лобэктомий идентичны, что делает эти методики сопоставимыми для их применения. Единственным преимуществом унипортальной ВАТС лобэктомии является менее выраженный болевой синдром, требующий использования меньших доз нестероидных противовоспалительных средств.

В развитых странах ВАТС и РАТС лобэктомии характеризуются достоверно более низкой стоимостью по сравнению с открытой лобэктомией. В странах СНГ эти методики остаются дорогостоящими, что связано с высокой стоимостью оборудования и расходных материалов.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого; минимально инвазивная хирургия; ВАТС лобэктомия; РАТС лобэктомия.

*Video-assisted thoracoscopic anatomical lung resections are increasingly used in the treatment of lung cancer. With the accumulation of surgeon experience of the indications for their use also expand. The presented review of literature reflects the main types of minimally invasive surgical interventions used in the treatment of lung cancer at the present time: uniportal and multiportal video-assisted (VATS) lobectomy, robotic (RATS) lobectomy. A comparative analysis of the frequency of postoperative complications, oncological efficiency, quality of life and economic costs from the point of view of evidence based medicine was carried out.*

*The use of VATS is characterized by a significantly lower number of postoperative complications and a shorter period of hospital stay compared to open lobectomy. The immediate results of RATS and VATS lobectomies are identical, which makes these techniques comparable for their application. The only advantage of uniportal VATS is a less pronounced pain syndrome, which requires the use of smaller doses of non-steroidal anti-inflammatory drugs.*

*In developed countries VATS and RATS are characterized by a significantly lower cost compared to open lobectomy. In the CIS countries these methods remain expensive due to the high cost of equipment and consumables.*

**Key words:** non-small cell lung cancer; minimally invasive surgery; VATS lobectomy; RATS lobectomy.

HEALTHCARE. 2021; 12: 37—44.

COMPARATIVE ANALYSIS OF OPEN, VIDEO-ASSISTED AND ROBOTIC LUNG CANCER SURGERY

S. N. Pivovarchik, P. E. Korotkevich

В 2018 г. в мире диагностировано 2,09 млн (11,6% от общего числа онкозаболеваний) новых случаев рака легкого и 1,76 млн (18,4%) смертей от данной патологии [1, 2]. В Республике Беларусь за 2018 г. выявлено 4487 новых случаев рака легкого. В структуре злокачественных новообразований данная нозология составила 10% от общего числа онкозаболеваний. За отчетный период от рака легкого умерли 2987 пациентов [3].

Лобэктомия остается основным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) на ранней стадии [4, 5]. Однако с момента основания торакальной хирургии как са-

мостоятельной дисциплины хирургическая техника претерпела существенные изменения. С тех пор как в начале 1990-х гг. была впервые выполнена видеоторакоскопическая лобэктомия при НМРЛ, данная технология быстро набирала популярность во всем мире в связи с ее меньшей инвазивностью [6]. В первую очередь это связано с разработкой и внедрением нового инструментария в области видеоторакоскопической хирургии.

На сегодняшний день в торакальной хирургии в зависимости от используемого доступа выполняются следующие виды операций: открытые (переднебоковая, боковая, заднебоковая

торакотомия), торакоскопические (унипортальная и мультипортальная VATC) и роботизированные (PATC). В последние годы отмечается значительный рост малоинвазивных лобэктомий [7]. Так, по результатам анализа, выполненного М. Р. Subramanian и соавт., отмечалось достоверное снижение открытых лобэктомий с 75 до 43% от общего объема оперативных вмешательств в период с 2008 по 2014 г. Между тем доля PATC лобэктомий возросла и составила 25% от общего числа операций [8].

Сообщается о многочисленных преимуществах малоинвазивных оперативных вмешательств. Однако варианты хирургического доступа, показания и противопоказания к VATC/PATC операциям, их онкологическая и экономическая эффективность остаются дискуссионными.

#### **Унипортальная VATC лобэктомия: определение понятия, показания и противопоказания**

В 2019 г. состоялся консенсусный отчет Uniportal VATS Interest Group (UVIG) Европейского общества торакальных хирургов (ESTS), посвященный унипортальной VATC лобэктомии. Целью консенсуса было обобщить текущие положения и дать рекомендации на будущее развитие унипортальной VATC лобэктомии в лечении рака легкого. Экспертами достигнут консенсус в отношении того, что максимальный размер кожного разреза при унипортальной VATC лобэктомии должен быть не более 4 см (71% экспертов) с применением протектора раны (100% экспертов) без использования дополнительного троакара для камеры (89% экспертов). 97% экспертов считают необходимой установку одного дренажа через тот же разрез. Большинство (77%) рекомендовали позицию ассистента на стороне оператора [9]. Показаниями для выполнения унипортальной VATC лобэктомии, по мнению европейских экспертов, являются опухоли размером менее 5 см (T1a—T2b) (65% экспертов) с поражением лимфатических узлов в объеме N0/N1 (55% экспертов). Поражение грудной стенки (58% экспертов), центральное расположение опухоли, распространяющееся на структуры корня легкого (61% экспертов), также не является абсолютным противопоказанием для выполнения операции через унипорт [9].

Так как унипортальная VATC лобэктомия получила широкое применение в Китае, вслед

за консенсусным отчетом ESTS вышел согласованный отчет Китайского общества торакальной и сердечно-сосудистой хирургии (CSTCVS) и Китайской ассоциации торакальных хирургов (CATS). По большинству вопросов позиция экспертов была схожа, однако имелись некоторые различия в показаниях к применению данной методики. Согласно мнению экспертов, унипортальная VATC лобэктомия показана при распространенности опухолевого процесса T1—T3 (60%) и N0—N2 (77,5%). Рекомендована позиция ассистента на противоположной от оператора стороне [10].

#### **Сравнительный анализ непосредственных результатов открытых/VATC/PATC лобэктомий**

В ряде исследований продемонстрированы преимущества VATC/PATC лобэктомий, заключающиеся в меньшей длительности стационарного лечения, менее выраженном болевом синдроме, меньшей частоте послеоперационных осложнений. При этом показатели онкологической эффективности эквивалентны открытым операциями у пациентов с НМПЛ [11, 12].

Р. Е. Falcoz и соавт. провели сравнительный анализ непосредственных результатов открытой и VATC лобэктомий, используя базу данных ESTS за период с 2007 по 2013 г. (28 771 пациент) [13]. Лобэктомия с использованием торакотомного доступа была проведена у 26 050 пациентов, VATC лобэктомия — у 2721 пациента. После псевдорандомизации получены 2 сопоставимые группы пациентов. Доказано, что VATC лобэктомия характеризуется меньшей частотой послеоперационных осложнений (29,1% против 31,7%;  $p=0,0357$ ), серьезных сердечно-легочных осложнений (15,9% против 19,6%;  $p=0,0094$ ), ателектаза, требующего санации (2,4% против 5,5%;  $p<0,0001$ ) и раневой инфекции (0,2% против 0,6%;  $p=0,0218$ ). Отсутствовали статистически значимые различия по частоте развития фибрилляции предсердий ( $p=0,14$ ) и продленного сброса воздуха ( $p=0,24$ ). В группе VATC лобэктомий пребывание в условиях стационара было достоверно меньше (7,8 против 9,8 сут;  $p=0,0003$ ). При использовании малоинвазивного подхода отмечено снижение послеоперационной летальности ( $p=0,0201$ ) [13].

В последнее время неуклонно растет число оперативных вмешательств с использованием



роботизированной хирургии. Робот изначально был разработан, чтобы преодолеть недостаток VATC лобэктомии, предлагая хирургам большую гибкость и трехмерную оптику. PATC лобэктомия становится все более популярной и в настоящее время считается стандартным подходом во многих центрах, специализирующихся на лечении пациентов с НМРЛ [12, 14—17].

Учитывая бурное внедрение в повседневную практику роботизированной хирургии, нами изучены мировые данные литературы, в которых сравниваются указанная методика с VATC лобэктомией и открытой хирургией.

S. Wie и соавт. провели крупный метаанализ, сравнивающий лобэктомию с использованием PATC и VATC методик у пациентов с НМРЛ. В метаанализ включены 12 исследований (60 959 пациентов) [18]. Не выявлено статистически значимых различий в частоте послеоперационных осложнений: продленном сбросе воздуха ( $p=0,92$ ), нарушении ритма ( $p=0,57$ ) и пневмонии ( $p=0,09$ ), а также в частоте конверсий ( $p=0,58$ ). В большинстве включенных исследований сообщалось о более длительном времени PATC лобэктомии, что может быть связано с установкой роботизированной системы, а также с накоплением хирургического опыта. Но следует отметить, что большая продолжительность роботизированных операций не оказала отрицательного влияния на послеоперационные результаты. Кроме того, было показано, что время операции значительно сокращается после прохождения хирургами начального периода обучения. Полученные результаты демонстрируют, что PATC лобэктомия является безопасной для пациентов с НМРЛ и обеспечивает эквивалентную VATC хирургической эффективности [18].

В последние годы популяризируется методика унипортальной VATC лобэктомии [19, 20]. Потенциальное преимущество унипортального доступа заключается в уменьшении болевого синдрома из-за меньшего количества разрезов в межреберьях по сравнению с традиционной мультипортальной VATC лобэктомией [12, 21].

По результатам метаанализа, проведенного S. H. Calvin и соавт., не получено достоверных различий между мультипортальной и унипортальной VATC лобэктомией по частоте развития пневмонии ( $p=0,86$ ), продленного сброса воздуха ( $p=0,58$ ), ателектаза ( $p=0,74$ ) и раневой

инфекции ( $p=0,74$ ). Единственным преимуществом унипортального доступа стал меньший болевой синдром по визуальной аналоговой шкале в послеоперационном периоде на 1-е (MD — 0,49; 95% ДИ (0,05—0,93);  $p=0,03$ ), 3-и (MD — 0,76; 95% ДИ (0,58—0,94);  $p<0,0001$ ), 7-е (MD — 1,80; 95% ДИ (1,63—1,97);  $p<0,0001$ ) и 30-е (MD — 1,60; 95% ДИ (1,43—1,77);  $p<0,0001$ ) сутки после операции. Продолжительность анальгезирующей терапии в послеоперационном периоде также была меньше в группе унипортальной VATC лобэктомии (MD — 4,19; 95% ДИ (3,77—4,61);  $p<0,0001$ ) [7]. Следует отметить, что потребность в наркотических анальгетиках в обеих группах была только в 1-е сутки. Последующие различия заключались лишь в дозах и частоте назначения нестероидных противовоспалительных средств.

#### **Показатели онкологической эффективности VATC/PATC лобэктомий в зависимости от распространенности опухолевого процесса**

Онкологическая эффективность различных хирургических подходов при лечении рака легкого остается наиболее приоритетным направлением для изучения, так как определяет продолжительность жизни пациентов. В ряде исследований, в том числе рандомизированных, показано, что VATC лобэктомия обеспечивает эквивалентные открытой лобэктомии отдаленные результаты у пациентов с I—II стадией НМРЛ [17, 22—26].

Более того, в метаанализе D. Hernandez-Vaquero и соавт., включавшем более 20 000 пациентов, продемонстрировано, что VATC лобэктомия ассоциируется со снижением риска смерти на 14% по сравнению с открытой операцией и обеспечивает идентичные показатели выживаемости без прогрессирования [11].

P. J. Kneuert и соавт. провели исследование, в которое были включены 514 пациентов с НМРЛ, оперированных в одном центре в период с 2012 по 2017 г. в объеме лобэктомии (PATC — 245, VATC — 118, открытая — 151). За период наблюдения (45 мес) частота локальных и отдаленных рецидивов в группах PATC, VATC и открытой лобэктомии составила 7, 6, 8% ( $p=0,9$ ) и 14, 18, 17% ( $p=0,9$ ) соответственно. После проведения PATC, VATC и открытой лобэктомии 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 63, 55 и 65% соответственно



( $p=0,56$ ). Не выявлено достоверных межгрупповых различий в бессобытийной и общей выживаемости для I, II и IIIA стадии. При мультивариантном анализе различий в общей безрецидивной выживаемости также не обнаружено [17].

BATC/PATC лобэктомия рекомендована ведущими онкологическими сообществами при I—II клинической стадии рака легкого [4, 5].

Одним из наиболее дискутабельных остается вопрос ведения пациентов с N2 НМРЛ. Это очень неоднородная группа пациентов с точки зрения клинических исходов, подходов к диагностике и лечению. Хотя потенциальная роль хирургического лечения у пациентов с N2 остается спорной, операция по-прежнему рассматривается как основной компонент специального лечения. Может ли обеспечить BATC хирургия сопоставимые отдаленные результаты — вопрос сложный и до конца не решенный.

J. Zhao и соавт. провели многоцентровое ретроспективное когортное исследование, в которое были включены 2144 пациента с N2 НМРЛ, которым проведено хирургическое лечение в период с января 2014 г. по сентябрь 2017 г., 1244 пациентам выполняли оперативные вмешательства при помощи BATC лобэктомии, 900 — с использованием торакотомного доступа. После псевдорандомизации сформированы сопоставимые группы пациентов и проведен анализ непосредственных и отдаленных результатов. Авторы продемонстрировали, что показатели ОВ сопоставимы вне зависимости от используемой методики операции (HR — 0,85; 95% ДИ (0,609—1,187);  $p=0,3388$ ). Лучшие послеоперационные результаты, включая меньшую кровопотерю, более короткий период дренирования и пребывание в стационаре, наблюдали у пациентов, перенесших BATC лобэктомию ( $p<0,05$ ). Авторы публикации считают, что BATC лобэктомия может обеспечить результаты, аналогичные торакотомии у пациентов с pN2-статусом [27].

### Экономическая эффективность

Немаловажный вопрос — изучение экономической эффективности BATC, PATC и открытых лобэктомий. В стремлении контролировать расходы в системе оказания медицинских услуг происходят фундаментальные изменения. Теоретически предпочтение следует отдавать в пользу экономически более эффективных методов лечения, а от имеющих меньшую ценность

следует отказаться. Преимущества BATC лобэктомии для пациента и медицинского работника очевидны, так как пациенты выписываются домой раньше, с меньшим количеством осложнений и могут быстрее вернуться к нормальной жизнедеятельности, в том числе к работе, чем если бы операция была выполнена путем торакотомии [7, 12, 13, 17, 25, 26, 28—33].

T. J. Watson и J. Qiu из США досконально изучили данный вопрос и опубликовали систематический анализ. Для отбора пациентов была использована база данных Truven MarketScan (Анн-Арбор, Мичиган), содержащая информацию о медицинском обслуживании миллионов жителей. За 2010 г. торакотомные операции в условиях стационара проведены у 6797 пациентов, лобэктомия — у 939 пациентов (BATC — 270, открытая — 669). При выполнении открытой лобэктомии по сравнению с BATC требовалось более длительное пребывание в стационаре (средняя разница — 1,79 сут), что повлекло более высокую оплату клиникам (средняя разница — 3497 долларов) и врачам (средняя разница — 433 доллара). При использовании торакотомного доступа посещение амбулаторных медицинских центров увеличилось в 1,28 раза, что привело к увеличению расходов на 3260 долларов США за 90 сут. Таким образом, авторы статьи показали, что BATC лобэктомия ассоциируется с меньшей стоимостью и является экономически обоснованной [34].

Сопоставимые данные были представлены датскими учеными. M. Bendixen и соавт. изучили все связанные со здоровьем расходы у пациентов с раком легкого I стадии, оперированных в объеме лобэктомии, включая повторную госпитализацию, посещение поликлиники, стоимость рецептурных лекарств, консультации терапевтами, физиотерапевтами, психологами, мануальными терапевтами и другими специалистами. Отмечено, что средние затраты на 1 пациента, оперированного по методике BATC лобэктомии, составили 13 818 евро, при торакотомии — 18 085 евро. Доказано, что затраты на BATC лобэктомию достоверно ниже (на 4267 евро), чем при торакотомии ( $p<0,001$ ). Эта разница в основном объясняется снижением затрат на повторные госпитализации и посещения поликлиники. Авторы публикации продемонстрировали, что BATC лобэктомия является экономической альтернативой торакотомии при раке легкого I стадии [23].

Р. J. Kneuertz и соавт. из США в 2019 г. представили результаты сравнительного анализа экономической эффективности открытой (n=240), VATC (n=161) и PATC (n=296) лобэктомий. Открытые операции характеризовались наименьшей длительностью (278 мин при PATC, 298 мин при VATC, 265 мин при открытой лобэктомии;  $p=0,05$ ) и самыми низкими затратами непосредственно на выполнение операции указанным методом (9912 долларов при VATC, 9491 доллар при PATC, 8698 долларов при открытой лобэктомии;  $p=0,001$ ). В свою очередь, пребывание в стационаре было значительно короче после PATC/VATC лобэктомии (3,8 сут при PATC/VATC против 5,4 сут при открытой лобэктомии;  $p<0,001$ ) и характеризовалось значительно меньшим количеством случаев послеоперационных осложнений. При анализе суммарных затрат достоверных различий между группами не выявлено (PATC — 17 223 доллара, VATC — 17 260 долларов, открытая лобэктомия — 18 075 долларов). Таким образом, VATC и PATC лобэктомии характеризуются идентичной стоимостью и лучшей клинической эффективностью по сравнению с открытой хирургией. Большая стоимость минимально инвазивной лобэктомии компенсируется меньшими затратами в послеоперационном периоде, что связано с лучшими непосредственными результатами и более коротким пребыванием в стационаре [35].

Однако, анализируя экономическую составляющую в странах СНГ, получены другие данные, что связано с особенностями системы здравоохранения. В. А. Порханов и соавт. показали, что стоимость лечения пациентов, оперированных в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского» (Министерство здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия) при применении PATC лобэктомии составляет 324 393 рос. руб., VATC — 157 448 рос. руб., с использованием торакотомного доступа — 123 304 рос. руб. По мнению авторов, основная проблема использования роботизированной хирургии в России заключается в большой стоимости установки робота и расходных материалов. Следовательно, при оптимизации ценообразования PATC лобэктомия станет так же популярна, как и VATC, которая еще несколько лет назад подвергалась критике по тем же причинам [36].

### Современные тенденции в малоинвазивной хирургии рака легкого

В последнее время все шире обсуждается вопрос онкологической эффективности сублобарных анатомических резекций при раннем раке легкого. Эта проблема особенно актуальна в связи с широким внедрением скрининговых программ. Вопрос заключается в том, обеспечивает ли VATC сегментэктомия по сравнению с VATC лобэктомией схожие послеоперационные и отдаленные результаты при НМРЛ I стадии.

В 2020 г. W. Zeng и соавт. опубликовали результаты метаанализа, сравнивающего непосредственные и отдаленные результаты VATC сегментэктомии и VATC лобэктомии у пациентов с НМРЛ I стадии. Авторы идентифицировали 3299 публикаций за период с 1990 по 2019 г. Из них 12 соответствовали критериям отбора. В метаанализ включены 2313 пациентов. VATC сегментэктомия выполнена у 750 пациентов, VATC лобэктомия — у 1563. Авторы продемонстрировали отсутствие статистически значимых межгрупповых различий в безрецидивной выживаемости (ОР — 1,19, 95% ДИ (0,89—1,33);  $p=0,39$ ), ОВ (ОР — 1,11, 95% ДИ (0,89—1,38);  $p=0,36$ ), частоте послеоперационных осложнений (ОР — 1,10, 95% ДИ (0,69—1,75);  $p=0,7$ ), интраоперационной кровопотере (MD — 3,87, 95% ДИ (10,21—17,94);  $p=0,59$ ), продолжительности операции (MD — 10,89, 95% ДИ (13,04—34,82);  $p=0,37$ ) и послеоперационной летальности (ОР — 1,67; 95% ДИ (0,39—7,16);  $p=0,49$ ). Стоит отметить, что продолжительность стационарного лечения после операции была достоверно меньше у пациентов, оперированных в объеме VATC сегментэктомии (MD — 0,69, 95% ДИ (-1,19 — -0,19);  $p=0,007$ ) [37].

Ведущими сообществами сегментэктомия рекомендована при периферическом раке легкого менее 2 см без поражения регионарных лимфатических узлов у пациентов с низкими дыхательными резервами, а также при образованиях по типу «матового стекла» при солидном компоненте менее 50% [4, 5].

Одним из новых направлений в развитии малоинвазивной хирургии рака легкого является выполнение операции без трахеальной интубации с ограничением использования миорелаксантов и поддержании спонтанного дыхания. W. T. Hung и соавт. провели системный анализ литературных данных и продемонстрировали,

что техника Nonintubated — реальная и безопасная альтернатива при операциях по поводу рака легкого, которую можно использовать у пациентов с высоким риском, например с нарушением функции дыхания или у пожилых пациентов. Ее преимущества заключаются в скорейшем послеоперационном восстановлении и меньшем числе осложнений, связанных с интубацией [38].

С накоплением опыта и совершенствованием техники VATC лобэктомии стали выполняемы такие сложные хирургические вмешательства, как реконструктивные операции на бронхиальном древе и крупных сосудах. D. Gonzalez-Rivas и соавт. поделились своим опытом оперативных вмешательств, таких как циркулярная резекция магистральных бронхов, дистальной части трахеи, бифуркация трахеи с использованием унипортальной VATC лобэктомии путем демонстрации клинических случаев. Представленные данные показывают, что видеоторакоскопические бронхоангиопластические и трахеопластические операции возможны и являются безопасной альтернативой в руках опытных хирургов. Однако, учитывая небольшой опыт мировых клиник по выполнению таких операций, требуется дальнейшее изучение данного вопроса с последующим проведением рандомизированных исследований [19, 20].

Остается дискуссионным вопрос целесообразности выполнения VATC пневмонэктомии при раке легкого. С. J. Yang и соавт. провели исследование по оценке периоперационных осложнений и онкологической эффективности у пациентов, перенесших пневмонэктомию по поводу НМРЛ в период с 2000 по 2016 г. В исследование были включены 359 пациентов. В 124 (35%) случаях операция выполнена с использованием торакотомного доступа, в 235 (65%) — при помощи VATC. Продолжительность VATC пневмонэктомии была достоверно больше ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов, оперированных торакоскопически, отмечалась более высокая частота развития пневмонии ( $p = 0,05$ ) и перикардального выпота ( $p = 0,02$ ). Достоверных различий в 30- и 90-дневной летальности, продолжительности госпитализации и общих периоперационных осложнениях между двумя сравниваемыми группами не выявлено. Также не получено статистически значимых межгрупповых различий по частоте развития местных рецидивов между VATC и открытой пневмонэктомией (26%

против 29%;  $p = 0,57$ ) и 5-летней ОБ (36% (95% ДИ (26—46)) против 31% (95% ДИ (25—37));  $p = 0,52$ ) [39].

VATC пневмонэктомия может быть альтернативной хирургической методикой у пациентов с НМРЛ, демонстрируя эквивалентные результаты онкологической эффективности. Однако в настоящее время отсутствует достаточная доказательная база, показывающая преимущества VATC пневмонэктомии.

Еще одним направлением в развитии VATC лобэктомии является изучение и внедрение новых оперативных доступов. Помимо стандартных методик VATC лобэктомии (доступ через межреберья) некоторые хирурги при выполнении лобэктомии используют субкисфидный унипортальный доступ, требующий разделения прямой мышцы живота и резекции мечевидного отростка. Так, P. V. Licht продемонстрировал опыт выполнения такого рода операций в попытке уменьшить болевой синдром в послеоперационном периоде. Этого не было достигнуто, однако авторы пришли к выводу, что VATC лобэктомия через унипортальный субкисфидный доступ осуществима и безопасна. В 7% случаев потребовалась конверсия, несмотря на тщательное отобранных пациентов и высокую квалификацию оперирующих хирургов [40].

### Заключение

В современных центрах торакальной хирургии сокращается количество хирургических вмешательств, выполняемых открытым путем и увеличивается число малоинвазивных, особенно роботизированных, операций. С накоплением опыта расширяются показания к малоинвазивным операциям при раке легкого. VATC/PATC лобэктомия может стать реальной альтернативой традиционной открытой хирургии при резектабельном N2 НМРЛ.

Использование VATC лобэктомии характеризуется достоверно меньшим числом послеоперационных осложнений и более коротким периодом нахождения в стационаре по сравнению с открытой лобэктомией. Непосредственные результаты PATC и VATC лобэктомий идентичны, что делает эти методики сопоставимыми для их применения. Единственным преимуществом унипортальной VATC лобэктомии является менее выраженный болевой синдром, требующий использования меньших доз нестероидных противовоспалительных препаратов.



ВАТС сегментэктомия и ВАТС лобэктомия обеспечивают сопоставимые непосредственные и отдаленные результаты у пациентов с НМРЛ I стадии.

В развитых странах ВАТС и ПАТС лобэктомии характеризуется достоверно более низкой стоимостью по сравнению с открытой лобэктомией. В странах СНГ эти методики остаются дорогостоящими, что связано с высокой стоимостью оборудования и расходных материалов. Однако увеличение количества видеоассистированных и роботизированных установок и их повседневная эксплуатация сделают методики малоинвазивного хирургического лечения рака легкого экономически эффективными за счет снижения затрат на амбулаторном этапе, уменьшения послеоперационного койко-дня, значительного сокращения сроков временной нетрудоспособности.

#### Контактная информация:

Пивоварчик Сергей Николаевич — врач-торакальный хирург онкологического торакального отделения.

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии

им. Н. Н. Александрова.

Агр. гор. Лесной, 223040, Минский р-н.

Сл. тел. +375 17 389-96-67.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: П. Е. К., С. Н. П.

Сбор и обработка материала: П. Е. К., С. Н. П.

Написание текста: П. Е. К., С. Н. П.

Редактирование: П. Е. К., С. Н. П.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Cancer fact sheets: lung cancer. World Health Organization. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/pdf/fact-sheets/cancers/cancer-fact-sheets-11.pdf> (Accessed December 2, 2018).*
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018; 68(6): 394—424.*
3. Океанов А. Е. и др. *Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2009—2018 гг. Минск: Национальная библиотека Беларуси; 2019. 422 с. [Okeanov A. E. i dr. Belarus: figures and facts. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Registrar for 2009—2018. Minsk: Natsionalnaya biblioteka Belarusi; 2019: 422 s. (in Russian)]*
4. Ettinger D. S., Wood D. E., Aisner D. L. et al. *NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. Natl. Compr. Canc. Netw. 2021; 19(3): 254—66.*
5. Postmus P. E., Kerr K. M., Oudkerk M. *Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2017; 28 (Suppl. 4): iv1—iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.*
6. Roviato G., Rebuffat C., Varoli F. et al. *Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer. Surg. Laparosc. Endosc. 1992; 2: 244—7.*
7. Ng C., MacDonald J. K., Gilbert S et al. *Optimal Approach to Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer: Systemic Review and Meta-Analysis. Innovations (Phila). 2019; 14(2): 90—116.*
8. Subramanian M. P., Liu J., Chapman W. C. Jr. et al. *Utilization Trends, Outcomes, and Cost in Minimally Invasive Lobectomy. Ann. Thorac. Surg. 2019; 108(6): 1648—55.*
9. Bertolaccini L., Batirel H., Brunelli A. et al. *Uniportal video-assisted thoracic surgery lobectomy: a consensus report from the Uniportal VATS Interest Group (UVIG) of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2019; 56(3): 628—9.*
10. Han D., Cao Y., Wu H. et al. *Uniportal video-assisted thoracic surgery for the treatment of lung cancer: a consensus report from Chinese Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery (CSTCVS) and Chinese Association of Thoracic Surgeons (CATS). Transl. Lung. Cancer Res. 2020; 9(4): 971—87.*
11. Hernandez-Vaquero D., Vigil-Escalera C., Pürez-Múndez I. et al. *Survival After Thoracoscopic Surgery or Open Lobectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. Ann. Thorac. Surg. 2021; 111(1): 302—13.*
12. Van der Ploeg A. P. T., Ayez N., Akkersdijk G. P. et al. *Postoperative pain after lobectomy: robot-assisted, video-assisted and open thoracic surgery. J. Robot. Surg. 2020; 14(1): 131—6.*
13. Falcoz P. E., Puyraveau M., Thomas P. A. et al. *Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2016; 49(2): 602—9.*
14. Berzenji L., Yogeswaran K., Van Schil P. et al. *Use of Robotics in Surgical Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. Curr. Treat. Options Oncol. 2020; 21(10): 80.*
15. Spaggiari L., Sedda G., Maisonneuve P. et al. *A Brief Report on Survival After Robotic Lobectomy for Early-Stage Lung Cancer. J. Thorac. Oncol. 2019; 14(12): 2176—80.*
16. Guo F., Ma D., Li S. *Compare the prognosis of Da Vinci robot-assisted thoracic surgery (RATS) with video-assisted thoracic surgery (VATS) for non-small cell lung cancer: A Meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019; 98(39): 170—89.*
17. Kneuert P. J., D'Souza D. M., Richardson M. et al. *Long-Term Oncologic Outcomes After Robotic Lobectomy for Early-stage Non-Small-cell Lung Cancer Versus Video-assisted Thoracoscopic and Open Thoracotomy Approach. Clin. Lung. Cancer. 2020; 21(3): 214—24.*
18. Wei S., Chen M., Chen N., Liu L. *Feasibility and safety of robot-assisted thoracic surgery for lung lobectomy in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. World J. Surg. Oncol. 2017; 15(1): 98.*
19. Gonzalez-Rivas D., Yang Y., Sekhniaidze D. et al. *Uniportal video-assisted thoracoscopic bronchoplastic and carinal sleeve procedures. J. Thorac. Dis. 2016; 82: 210—22.*
20. Gonzalez-Rivas D., Soultanis K. M., Garcia A. et al. *Uniportal video-assisted thoracoscopic lung sparing tracheo-bronchial and carinal sleeve resections. J. Thorac. Dis. 2020; 12(10): 6198—6209.*
21. Abouarab A. A., Rahouma M., Kamel M. et al. *Single Versus Multi-Incisional Video-Assisted Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech A. 2018; 28(2): 174—85.*



22. Zhang W., Wei Y., Jiang H. et al. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy Lymph Node Dissection in Clinical Stage I Lung Cancer: A Meta-Analysis and System Review. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 101(6): 2417—24.
23. Bendixen M., Juergensen O. D., Kronborg C. et al. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(6): 836—44.
24. Vannucci F., Gonzalez-Rivas D. Is VATS lobectomy standard of care for operable non-small cell lung cancer? *Lung. Cancer.* 2016; (100): 114—9.
25. Hanna W. C., de Valence M., Atenafu E. G. et al. Is video-assisted lobectomy for non-small-cell lung cancer oncologically equivalent to open lobectomy? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 43(6): 1121—5.
26. Berry M. F., D'Amico T. A., Onaitis M. W., Kelsey C. R. Thoracoscopic approach to lobectomy for lung cancer does not compromise oncologic efficacy. *Ann. Thorac. Surg.* 2014; 98(1): 197—202.
27. Zhao J., Li W., Wang M. et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy might be a feasible alternative for surgically resectable pathological N2 non-small cell lung cancer patients. *Thorac. Cancer.* 2021; 12(1): 21—9.
28. Liu Z., Yang R., Shao F. Comparison of Postoperative Pain and Recovery between Single-Port and Two-Port Thoracoscopic Lobectomy for Lung Cancer. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 67(2): 142—6.
29. Long H., Tan Q., Luo Q, et al. Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy for Lung Cancer: Short-Term Outcomes of a Randomized Trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2018; 105(2): 386—92.
30. Scott W. J., Allen M. S., Darling G. et al. Video-assisted thoracic surgery versus open lobectomy for lung cancer: a secondary analysis of data from the American College of Surgeons Oncology Group Z0030 randomized clinical trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2010; 139(4): 976—83.
31. Hernandez-Vaquero D., Vigil-Escalera C., Perez-Mendez I. et al. Survival After Thoracoscopic Surgery or Open Lobectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2021; 111(1): 302—13.
32. Aiolfi A., Nosotti M., Micheletto G. et al. Pulmonary lobectomy for cancer: Systematic review and network meta-analysis comparing open, video-assisted thoracic surgery, and robotic approach. *Surgery.* 2021; 169(2): 436—46.
33. Rueth N. M., Andrade R. S. Is VATS lobectomy better: perioperatively, biologically and oncologically? *Ann. Thorac. Surg.* 2010; 89(6): 2107—11.
34. Watson T. J., Qiu J. The Impact of Thoracoscopic Surgery on Payment and Health Care Utilization After Lung Resection. *Ann. Thorac. Surg.* 2016; 101(4): 1271—1980.
35. Kneuert P. J., Singer E., D'Souza D. M. et al. Hospital cost and clinical effectiveness of robotic-assisted versus video-assisted thoracoscopic and open lobectomy: A propensity score-weighted comparison. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157(5): 2018—26.
36. Порханов В. А., Данилов В. В., Поляков И. С. и др. Минималноинвазивные видеоторакоскопические и робот-ассистированные лобэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2019; 8: 46—52. [Porkhanov V. A., Danilov V. V., Polyakov I. S. i dr. Minimally invasive thoracoscopic and robot-assisted lobectomy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova.* 2019; 8: 46—52. (in Russian)]
37. Zeng W., Zhang W., Zhang J. et al. Systematic review and meta-analysis of video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2020; 18(1): 44.
38. Hung W. T., Cheng Y. J, Chen J. S. Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Lobectomy for Lung Cancer in Nonintubated Anesthesia. *Thorac. Surg. Clin.* 2020; 30(1): 73—82.
39. Yang C. J., Yendamuri S., Mayne N. R. et al. The role of thoracoscopic pneumonectomy in the management of non-small cell lung cancer: A multicenter study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 158(1): 252—64.
40. Licht P. B. Subxiphoid uniportal lobectomy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 50(6): 1067.

Поступила 27.05.2021.

Принята к печати 17.06.2021.



<sup>1</sup>О. В. ПАНАСЮК, <sup>1</sup>Э. В. МОГИЛЕВЕЦ, <sup>1</sup>А. В. НАУМОВ, <sup>2</sup>П. А. ГОРЯЧЕВ

## КОРРЕКЦИЯ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить возможность коррекции гипергомоцистеинемии (ННсу) у пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК), перенесших реваскуляризации холином и оценить ее экономическую эффективность.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 94 пациента, из них 85 (90,4%) мужчин и 9 (9,6%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $62,6 \pm 7,7$  года. В качестве исследуемого лекарственного препарата, содержащего холин, был выбран холина альфосцерат, который назначался в дозировке 600 мг, кратностью 2 раза в сутки, в течение 10 сут.

Уровень гомоцистеина (Нсу) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии из плазмы крови исследуемых, взятой натощак на 3—7-е сутки после операции и на 14-е сутки после приема или отсутствия приема холина альфосцерата. Концентрацию Нсу выражали в мкмоль/л.

**Результаты.** Пациенты ( $n=47$ ), получавшие в течение 10 сут холина альфосцерат, составили 1-ю группу. Во 2-ю группу ( $n=47$ ) вошли пациенты, которые не принимали данный лекарственный препарат. После перенесенных реваскуляризирующих вмешательств в обеих группах пациентов сохранялась ННсу ( $15,4 \pm 6$  мкмоль/л). После приема холина альфосцерата у пациентов 1-й группы наблюдалось статистически значимое снижение уровня Нсу: с  $13,7 \pm 4,2$  до  $8,9 \pm 3,8$  мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ). У пациентов, которые не получали лекарственный препарат, показатели Нсу остались на прежнем уровне:  $17,1 \pm 7$  и  $17,8 \pm 7$  мкмоль/л ( $p = 0,62$ ).

Количество осложнений в 1-й группе было в 3,4 раза ниже по сравнению со 2-й группой. Экономическая эффективность между лечением пациентов 1-й и 2-й групп составила 1037,7 руб.

**Заключение.** Прием холина альфосцерата позволяет снизить уровень Нсу у пациентов с ЗАНК после перенесенных реваскуляризацій, что выражается в уменьшении числа послеоперационных осложнений и количества расходованных бюджетных средств.

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, холин, холина альфосцерат, реваскуляризация, заболевания артерий нижних конечностей.

**Objective.** To study the possibility of hyperhomocysteinemia (HHcy) correction in patients with lower extremity artery disease (LEAD) who underwent revascularization with choline and to evaluate its economic effectiveness.

**Materials and methods.** 94 patients, including 85 (90.4%) men and 9 (9.6%) women participated in the study. The average age of the patients was  $62.6 \pm 7.7$  years. Choline alfoscerate was chosen as the study choline-containing medicine, which was prescribed in a dose of 600 mg twice a day for 10 days.

Homocysteine (Hcy) level was determined by the method of highly-efficient liquid chromatography from the fasting blood plasma of the patients on the 3<sup>rd</sup>—7<sup>th</sup> day after the surgery and on the 14<sup>th</sup> day after taking or absence choline alfoscerate. Hcy concentration was presented in mmol/L.

**Results.** The patients ( $n=47$ ) who had taken choline alfoscerate for 10 days formed Group 1. Group 2 ( $n=47$ ) included those who had not taken this medicine. After undergoing revascularizing surgeries HHcy ( $15.4 \pm 6$  mmol/L) was preserved in both groups of the patients. After choline alfoscerate intake there was a statistically significant decrease in Hcy level among group 1 patients: from  $13.7 \pm 4.2$  to  $8.9 \pm 3.8$  mmol/L ( $p < 0.0001$ ). Among the patients who had not taken the stated medicine, Hcy levels remained the same:  $17.1 \pm 7$  and  $17.8 \pm 7$  mmol/L ( $p = 0.62$ ).

The number of complications in group 1 was 3.4 times lower compared with those in group 2. Economic effectiveness between the treatment of the patients in group 1 and group 2 constituted 1037.7 rubles.

**Conclusion.** Choline alfoscerate intake allows reducing the level of Hcy in patients with LEAD after revascularization, which is reflected in the reduction of post-surgical complications and the number of budget expenditures.

**Key words:** homocysteine, hyperhomocysteinemia, choline, choline alfoscerate, revascularization, lower extremity artery disease.

HEALTHCARE. 2021; 12: 45—51.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA CORRECTION FOR PATIENTS WITH PERIPHERAL ARTERIAL DISEASES OF THE LOWER EXTREMITIES AFTER REVASCUARIZATION

O. V. Panasiuk, E. V. Mogilevec, A. V. Naumov, P. A. Goryachev

Ежегодно около 4 млн европейских жителей умирают от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Каждый год число случаев смертности от ССЗ в Российской Федерации и Республике Беларусь составляет половину от общего количества смертей [2,3]. Ведущая роль среди данной патологии принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС), но заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК), инсульт и почечная недостаточность повышают процент нетрудоспособного населения.

ЗАНК страдают свыше 200 млн людей во всем мире [4]. В Китае у 6,6% (45,3 млн) населения в возрасте 35 лет и старше диагностируют данную патологию [5]. ЗАНК приводит к перемежающейся хромоте, критической ишемии (КИ) и гангрене нижней конечности. При анализе многих популяционных исследований выявлено, что бессимптомное течение ЗАНК к симптомному соотносится как 3 : 1 [6].

У пациентов с КИ риск смертности в течение двух лет составляет 20%, пяти лет — 50% [7]. Ампутации нижних конечностей выполняют у 37% пациентов при применении только консервативной терапии ЗАНК. Данное лечение не дает удовлетворительных результатов: из 100% пациентов всего у 40% сохраняется конечность, 20% составляют летальные исходы, еще 40% выполняются ампутации [8]. Летальный исход при ампутации ниже колена наблюдается в 5—10% случаев, выше колена — в 15—20%. В течение первых двух лет после оперативного вмешательства летальность составляет 25—30%, в течение пяти лет — 50—70% [9]. Выполнение реваскуляризирующих операций с удовлетворительным результатом на практике возможно всего у 37—58% пациентов. В течение одного года положительный эффект отмечается у 73% пациентов при реваскуляризациях выше щели коленного сустава и у 39% при различных вариантах дистального шунтирования. Необходимость в выполнении повторных операций возникает в 60% случаев по причине окклюзий бедренно-подколенных шунтов [10]. На протяжении первого года после рентгеноэндоваскулярного (РЭВ) вмешательства на бедренно-подколенном сегменте рестеноз развивается у 40—50% пациентов [11]. Результаты данных оперативных вмешательств нельзя назвать удовлетворительными.

Гомоцистеин (Hcy), являющийся непротеиновой цитотоксичной серосодержащей амина-

кислотой, участвует в формировании атеросклеротических изменений в сосудистой стенке и способствует прогрессирующему течению ЗАНК [12]. Накопление Hcy в крови приводит к гипергомоцистеинемии (HHcy) [13]. Данная патология диагностируется при концентрации Hcy более 12 мкмоль/л. HHcy приводит к активации патобиохимических процессов, которые влияют на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, тромбоциты, липиды крови и факторы свертывания [14]. При HHcy снижается доступность оксида азота, возрастает оксидантный стресс, стимулируется пролиферация гладкомышечных клеток средней оболочки артерий, что ухудшает их эластические свойства [13, 15]. Для HHcy характерно снижение уровня липопротеинов высокой плотности (HDL) и повышение уровня липопротеинов низкой плотности (LDL). При данной патологии наблюдается оксидантный стресс, связанный с увеличением уровня свободных радикалов кислорода (ROS). HHcy уменьшает активность внеклеточной супероксиддисмутазы, способствуя цитотоксичному воздействию ROS на эндотелиоциты, их преждевременной гибели и активации атеросклеротического повреждения артериальной стенки [16, 17].

Высокий уровень Hcy повышает активность таких факторов свертываемости крови как V, XII, Виллебранда, тканевого фактора, снижает скорость разрушения тромба путем ингибирования активации факторов фибринолиза (тромбомодулина и протеина C) и увеличения концентрации тканевого ингибитора активатора плазминогена [18]. HHcy более чем на 75% снижает активность антитромбина III (ATIII), инактивирующий тромбин и IXa, Xa, XIa, XIIa факторы свертывания [19]. Тем самым высокая концентрация Hcy ведет к тромбообразованию, которое является ведущим осложнением у пациентов с ЗАНК после реваскуляризации [20].

Снижение уровня Hcy в организме напрямую зависит от его утилизации, которая происходит двумя путями: транссульфурирование или реметилирование (рис. 1). Реметилирование приводит к образованию метионина из Hcy. Данный путь утилизации Hcy протекает под воздействием метионинсинтазы (MS), бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы (BHMT) и бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансферазы 2 [21]. Реметилирование Hcy при участии BHMT зависит от уровня бетаина (триметилглицина),

являющегося донором метильных групп для данного фермента. Бетаин является метаболитом холина и образуется в результате реакции окисления, которая протекает в митохондриях [13].

Холин представляет собой водорастворимое витаминоподобное питательное вещество, которое необходимо для поддержания нормального функционирования клеточных мембран, синтеза нейротрансмиттера — ацетилхолина, транспорта жиров и реметилирования Hcy. Метаболизм холина заключается в образовании ацетилхолина, фосфатидилхолина и бетаина (см. рис. 1). Биосинтез ацетилхолина осуществляется при помощи фермента холинацетил-

трансферазы. Часть холина расходуется на образование фосфатидилхолина (путь Кеннеди). В митохондриях холин под действием холиндегидрогеназы и бетаин-альдегиддегидрогеназы окисляется до бетаина [22].

Доказано, что низкое поступление холина у крыс приводит к развитию HNCy [23]. Спустя 2 ч после метиониновой нагрузки уровень Hcy в плазме крови мышей, лишенных холина, в 2 раза выше ( $25,0 \pm 3,7$  ммоль/л против  $12,6 \pm 2,3$  ммоль/л) по сравнению с мышами, потребляющими его. Аналогичные результаты были получены при изучении концентрации Hcy в плазме крови у здоровых мужчин [24]. Можно сделать вывод, что при избытке метионина

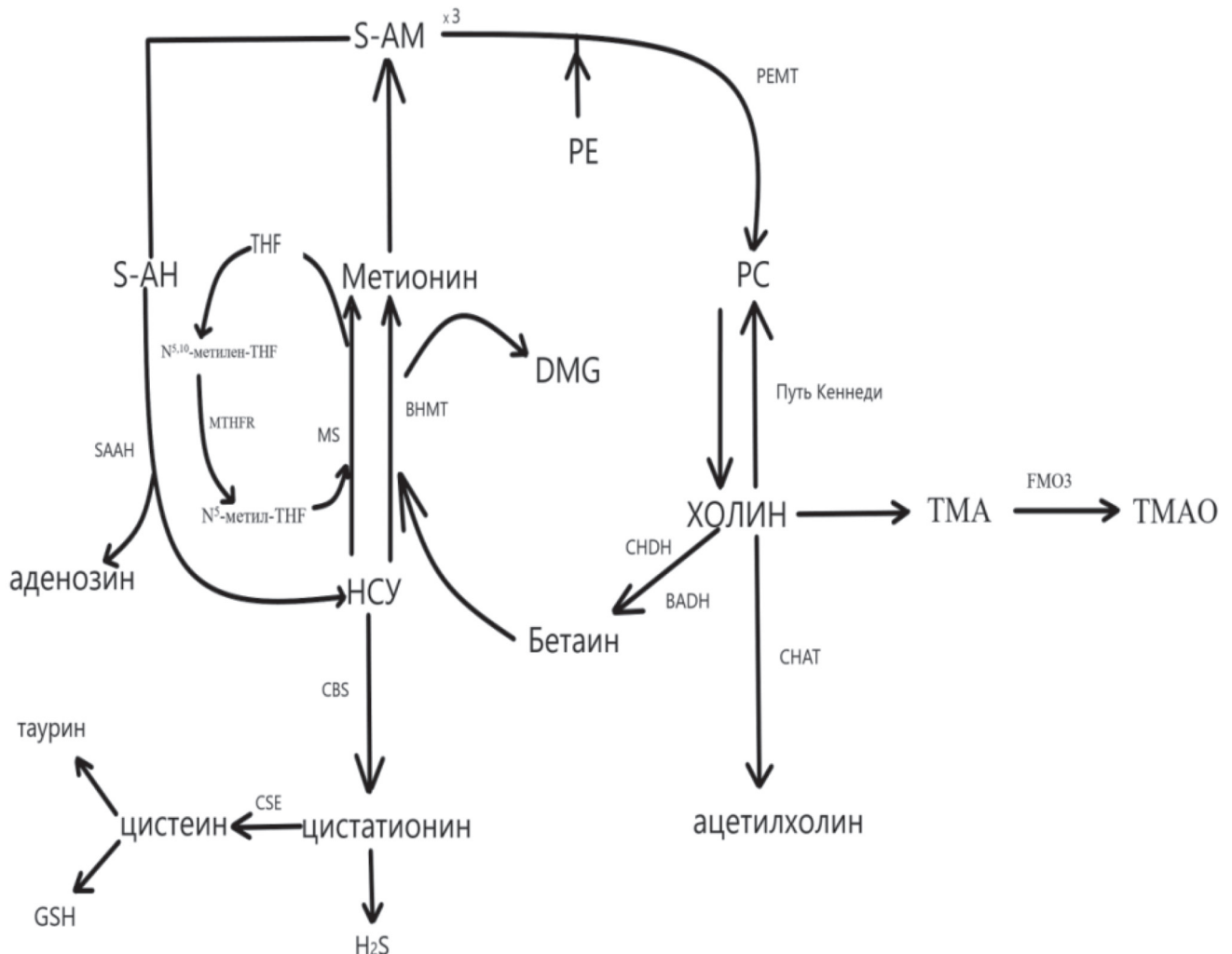


Рис. 1. Метаболизм гомоцистеина и холина: BADH — бетаин-альдегиддегидрогеназа; BHMT — бетаин-гомоцистеин-S-метилтрансфераза; CBS — цистатионин-β-синтаза; CHAT — холинацетилтрансфераза; CHDH — холиндегидрогеназа; CSE — цистатионин-γ-лиаза; DMG — диметилглицин; FMO3 — флавиновые монооксигеназы; GSH — глутатион; Hcy — гомоцистеин; MTHFR — метилен-тетрагидрофолатредуктаза; MS — метионинсинтаза; PC — фосфатидилхолин; PE — фосфатидилэтаноламин; PEMT — фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансфераза; S-AM — S-аденозилметионин; S-AH — S-аденозилгомоцистеин; SAHH — S-аденозилгомоцистеингидролаза; THF — тетрагидрофолат; TMA — триметиламин; TMAO — триметиламин-N-оксид.



реметилирование Нсу происходит в большей степени при помощи ВНМТ, чем при помощи MS.

Целью исследования является изучение возможности коррекции ННсу у пациентов с ЗАНК, перенесших реваскуляризации холином и оценка ее экономической эффективности.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 94 пациента, из них 85 (90,4%) мужчин и 9 (9,6%) женщин. Средний возраст пациентов составил  $62,6 \pm 7,7$  года.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов — 45 лет и старше, верифицированный диагноз ЗАНК со стадиями хронической артериальной недостаточности (ХАН) IБ, III, IV, выполненная инфраингвинальная реваскуляризация, гиперхолестеринемия, хроническая недостаточность мозгового кровообращения, перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, АГ (I, II, III степень), ИБС: стенокардия напряжения (функциональный класс (ФК) I, II), перенесенный инфаркт миокарда, СД 1-го и 2-го типа (компенсация, субкомпенсация), хроническая почечная недостаточность, отсутствие противопоказаний к приему препаратов, содержащих холин (гиперчувствительность к основному или вспомогательным компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст, фенилкетонурия) и согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: ХАН I и IIA стадии, хроническая сердечная недостаточность IБ и III стадии (ФК III, IV), декомпенсация СД или другой эндокринной патологии, синдром диабетической стопы, хроническая печеночная недостаточность, острый инфаркт миокарда, тяжелые соматические и инфекционные заболевания в стадии декомпенсации, наличие противопоказаний к приему холинсодержащих препаратов, отсутствие возможности выполнения открытой или РЭВ реваскуляризации, отказ пациента от участия в исследовании.

В качестве исследуемого лекарственного препарата, содержащего холин, был выбран холина альфосцерат. Данный препарат содержит 40,5% защищенного холина и является его транспортной формой. Холина альфосцерат назначали в дозе 600 мг перорально, кратностью 2 раза в сутки, в течение 10 сут. Дизайн данного исследования и вся необходимая докумен-

тация были представлены и утверждены на заседаниях комиссии по медицинской этике УЗ «Гродненская областная клиническая больница» (в настоящее время УЗ «Гродненская университетская клиника») и комитета по биомедицинской этике и деонтологии УЗ «Гродненский государственный медицинский университет». Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Уровень Нсу определяли на хроматографе «Agilent 1100» (Германия) в плазме крови исследуемых, взятой натощак на 3—7-е сутки после операции (Нсу<sub>1</sub>) и на 14-е сутки после приема или отсутствия приема холина альфосцерата (Нсу<sub>2</sub>). Концентрацию Нсу выражали в мкмоль/л.

Статистическую значимость различий между результатами определяли с помощью критерия Стьюдента. Данные считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 94 пациента. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все пациенты были разбиты на 2 группы при помощи метода случайных чисел. В 1-ю группу ( $n=47$ ) вошли пациенты, которые в течение 10 сут потребляли холина альфосцерат, во 2-ю группу ( $n=47$ ) — пациенты, которые не принимали данный лекарственный препарат. Характеристика исследуемых групп отображена в табл. 2.

После перенесенных реваскуляризирующих вмешательств в обеих группах пациентов сохранялась ННсу. После приема холина альфосцерата у пациентов 1-й группы наблюдалось статистически значимое снижение уровня Нсу<sub>2</sub> до  $8,9 \pm 3,8$  мкмоль/л ( $p < 0,0001$ ). У пациентов, которые не получали лекарственный препарат, показатели Нсу остались на прежнем уровне ( $p=0,62$ ).

При анализе влияния холина альфосцерата на ННсу у пациентов в зависимости от варианта оперативного лечения были получены результаты, отображенные в табл. 3.

Период наблюдения за пациентами составил от 1 до 3 лет. За это время у 21 пациента было диагностировано 22 (23,4%) послеоперационных осложнения. В 1-й группе было диагностировано 5 случаев, что составило 22,7%, во 2-й — 17 (77,3%) случаев. Таким образом, уровень осложнений в группе пациентов,

Таблица 1

## Характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Количество
Общее количество пациентов	94
Мужской пол	85 (90,4%)
Возраст, лет	62,6±7,7
Курение в анамнезе	67 (71,3%)
Сахарный диабет	13 (13,8%)
Артериальная гипертензия	75 (79,8%)
Ишемическая болезнь сердца	83 (88,1%)
Гиперхолестеринемия	26 (27,7%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	6 (6,4%)
Нарушение ритма	26 (27,7%)
Прием лекарственных препаратов:	
β-блокаторы	16 (17%)
статины	13 (13,8%)
дезагреганты	61 (64,9%)
антигипертензивные	58 (61,7%)
Стадия хронической артериальной недостаточности:	
IIБ	70 (74,5%)
III	11 (11,7%)
IV	13 (13,8%)
Открытая реваскуляризация	53 (56,4%)
Эндоваскулярная реваскуляризация	41 (43,6%)
Уровень Нсу <sub>2</sub> , мкмоль/л	15,4±6,0

Таблица 2

## Характеристика пациентов 1-й и 2-й групп

Характеристика	1-я группа	2-я группа
Количество пациентов	47	47
Мужской пол	45 (95,7%)	40 (85,1%)
Возраст, лет	61,4±6,3	63,7±8,9
Стадия хронической артериальной недостаточности:		
IIБ	36 (76,6%)	34 (72,3%)
III	4 (8,5%)	7 (14,9%)
IV	7 (14,9%)	6 (12,8%)
Открытая реваскуляризация	25 (53,2%)	28 (59,6%)
РЭВ реваскуляризация	22 (46,8%)	19 (40,4%)
Уровень Нсу <sub>1</sub> , мкмоль/л	13,7±4,2	17,1±7,0
Уровень Нсу <sub>2</sub> , мкмоль/л	8,9±3,8	17,8±7,0

Таблица 3

## Коррекция ННсу у пациентов с различными вариантами реваскуляризирующих вмешательств

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Открытая	РЭВ	Открытая	РЭВ
Количество	25 (53,2%)	22 (46,8%)	28 (59,6%)	19 (40,4%)
Уровень Нсу <sub>1</sub> , мкмоль/л	14,9±3	12,3±5	17,6±7,2	16,3±6,9
Уровень Нсу <sub>2</sub> , мкмоль/л	9,04±2,9	8,8±4,7	18,7±6,9	16,4±7,1
p	<0,0001	0,02	0,56	0,96

принимавших холина альфосцерат, был в 3,4 раза ниже по сравнению с пациентами, не получавшими его. Варианты осложнений представлены в табл. 4.

Полученные данные (см. табл. 1—3) свидетельствуют о том, что после выполненного ре-

васкуляризирующего вмешательства, направленного на устранение или снижение ишемии тканей нижних конечностей, у пациентов сохраняется ННсу, которая достоверно ухудшает результаты хирургического лечения. При назначении холина альфосцерата отмечается

Таблица 4

## Количество и варианты осложнений, выявленные у пациентов после реваскуляризации

Показатель	Все пациенты	1 я группа	2-я группа
Количество осложнений	22 (23,4%)	5 (22,7%)	17 (77,3%)
Вариант осложнения:			
дисфункция шунта	6	1	5
окклюзия стента	11	2	9
лимфорей	4	2	2
кровотечение	1	—	1

достоверное снижение уровня ННсу в плазме крови пациентов с ЗАНК, перенесших как открытые, так и эндоваскулярные реваскуляризации. Наряду со снижением концентрации Нсу отмечается и снижение количества постреваскуляризационных осложнений.

Среднее количество койко-дней для 1 пациента в 1-й группе было следующее: открытая реваскуляризация —  $18,04 \pm 7,9$ , РЭВ —  $11,5 \pm 4,5$ ; во 2-й группе —  $21,4 \pm 8,7$  и  $13,3 \pm 7,2$  соответственно. По состоянию на 2020 г. стоимость одного койко-дня в отделении сосудистой хирургии УЗ «Гродненская университетская клиника» равнялась 211,78 руб. Экономическая эффективность при лечении 1 пациента после открытых операций составила 711,6 руб., после РЭВ — 381,2 руб. Общая сумма, за вычетом стоимости двух упаковок холина альфосцерата (55,1 руб.), составила 1037,7 руб. За период наблюдения среднее количество койко-дней при повторных госпитализациях пациентов из 2-й группы составило  $14,9 \pm 9,3$ , что в денежном эквиваленте равняется 3155,5 руб.

Таким образом, прием холина альфосцерата позволил снизить уровень Нсу у пациентов с ЗАНК после перенесенных реваскуляризаций, о чем свидетельствует уменьшение числа послеоперационных осложнений и количество расходованных бюджетных средств.

**Контактная информация:**

Панасюк Олег Владимирович — аспирант 1-й кафедры хирургических болезней.  
Гродненский государственный медицинский университет.  
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.  
Сл. тел. +375 152 43-56-97.

**Участие авторов:**

Сборматериала: О. В. П., П. А. Г.  
Написаниетекста: О. В. П., А. В. Н., П. А. Г.  
Редактирование: Э. В. М., А. В. Н.

Конфликт интересов отсутствует.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

1. Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2016; 37(42): 3232—45.

2. Медведева И. В., ред. Беларусь в цифрах 2018: Статистический справочник. Москва: Информационно-вычислительный центр Национального статистического комитета Республики Беларусь; 2018. 489 с. [Medvedeva I. V., red. Belarus in Figures 2018: Statistical Handbook. Moscow: Informacionno-vychislitel'nyj centr Nacional'nogo statisticheskogo komiteta Respubliki Belarus; 2018. 489 s. (in Russian)]

3. Суринов А. Е., ред. Россия в цифрах 2015: Краткий статистический сборник. Москва: Август Борз; 2015. 263 с. [Surinov A.E., red. Russia in Figures 2015: Brief Statistical Book. Moscow: Avgust Borg; 2015. 263 s. (in Russian)]

4. Fowkes F. G., Rudan D., Rudan I. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013; 382(9901): 1329—40.

5. Wang Z., Wang X., Hao G. et al. A national study of the prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease from China: The China Hypertension Survey, 2012—2015. *Int. J. Cardio.* 2019; 15(275): 165—70.

6. Conte M.S., Pomposelli F.B., Clair D.G. et al. Society for vascular surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication. *J. Vasc. Surg.* 2015; 61(3): 2—41.

7. Дроздов С. А. Клиника, диагностика и методы лечения периферического атеросклероза. Трудный пациент. 2005; 10(11): 54—8. [Drozdov S. A. Clinical picture, diagnostics and methods of treatment of peripheral atherosclerosis. *Trudnyj pacient.* 2005; 10(11): 54—8 (in Russian)]

8. Янушко В. А., Турлюк Д. В., Ладыгин П. А., Исачкин Д. В. Современные подходы диагностики и лечения многоуровневых поражений артерий нижних конечностей ниже паховой складки в стадии критической ишемии. *Новости хирургии.* 2011; 19(6): 115—28. [Janushko V. A., Turljuk D. V., Ladygin P. A., Isachkin D. V. Modern approaches to the diagnosis and treatment of multilevel lesions of the arteries of the lower extremities below the inguinal fold at the stage of critical ischemia. *Novosti hirurgii.* 2011; 19(6): 115—28. (in Russian)]

9. Шевцов Ю. Н., Парфенов И. П. Практическое руководство для врачей хирургов, ангиохирургов по оказанию лечебно-диагностической помощи при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей населению Белгородской области. 2010: 8—17. [Shevcov Ju. N., Parfenov I. P. A practical guide for surgeons, vascular surgeons on the provision of medical and diagnostic care for obliterating diseases of the arteries of the lower extremities to the population of the Belgorod region. 2010: 8—17. (in Russian)]

10. Bradbury A. W., Adam D. J., Bell J. et al. Multicentre randomised controlled trial of the clinical and cost-effectiveness of a bypass-surgery-first versus a balloon-angioplasty-first revascularisation strategy for severe limb ischaemia due to infrainguinal disease. The bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial. *Health Technol. Assess.* 2010; 14(14): 1—210.
11. Диденко Ю. П., Горбунов Г. Н. Причины выполнения повторных оперативных вмешательств в отдаленные сроки после реконструктивных операций на артериях нижних конечностей у больных облитерирующим атеросклерозом. *Вестник СПбУ.* 2008; 11(1): 71—6. [Didenko Ju. P., Gorbunov G. N. Reasons for performing repeated surgical interventions in the long term after reconstructive operations on the arteries of the lower extremities in patients with obliterating atherosclerosis. *Vestnik SPbU.* 2008; 11 (1): 71—6. (in Russian)]
12. Панасюк О. В., Наумов А. В. Влияние производных обмена серосодержащих компонентов на развитие постриваскуляризаационных осложнений у пациентов с заболеваниями периферических артерий. Актуальные проблемы медицины: сб. материалов итоговой науч.-практ. конф. Гродно: ГрГМУ; 2021: 659—61. [Panasjuk O. V., Naumov A. V. Influence of derivatives of exchange of sulfur-containing components on the development of post-revascularization complications in patients with peripheral arterial diseases. *Actual problems of medicine: Sb. materialov itogovoj nauch.-prakt. konf. Grodno: GrGMU;* 2021: 659—61. (in Russian)]
13. Наумов А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы. М.: Профессиональные издания; 2013. 312 с. [Naumov A. V. Homocysteine. *Biomedical problems. Minsk: Professional'nye izdaniya;* 2013. 312 s. (in Russian)].
14. Наумов А. В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека. *Журнал ГрГМУ.* 2007; 1: 4—7. [Naumov A. V. The role of disturbances processes of methylation and metabolism of methionine in the pathogenesis of human diseases. *Zhurnal GrGMU.* 2007; 1: 4—7. (in Russian)]
15. Мирошниченко И. И., Птицына С. Н., Кузнецова Н. Н., Калмыков Ю. М. Гомоцистеин — предиктор патологических изменений в организме человека. *Русский медицинский журнал.* 2009; 17 (4): 224—7. [Miroshnichenko I. I., Ptitsyna S. N., Kuznetsova N. N., Kalmykov Yu. M. Homocysteine is a predictor of pathological changes in the human body. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2009; 17 (4): 224—7. (in Russian)]
16. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(16): 1685—95.
17. Снежицкий В. А., Пырочкин В. М., ред. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография. Гродно: ГрГМУ; 2011. 292 с. [Snezhitskiy V. A., Pyrochkin V. M., red. *Clinical aspects of hyperhomocysteinemia: monograph. Grodno: GrGMU;* 2011. (in Russian)].
18. Наумов А. В., Гриневич Т. Н., Найдина В. М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2012; 1(49): 9—19. [Naumov A. V., Grinevich T. N., Naydina V. M. Homocysteine in pathogenesis of microcirculatory and thrombotic complications. *Tromboz, gemostazireologiya.* 2012; 1(49): 9—19. (in Russian)]
19. Вавилова Т. В. Лабораторные исследования системы гемостаза в поиске причин тромбоемболических осложнений. *Новости хирургии.* 2010; 19(2): 145—55. [Vavilova T. V. Laboratory investigations of the hemostasis system in the search for the causes of thromboembolic complications. *Novosti khirurgii.* 2010; 19(2): 145—55. (in Russian)]
20. Панасюк О. В., Могилевец Э. В., Горячев П. А. и др. Ранние осложнения после реваскуляризирующих вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов с облитерирующим атеросклерозом. К 100-летию белорусского здравоохранения и 75-летию здравоохранения Гродненской области: сб. статей. Гродно: ГрГМУ; 2019: 159—63. [Panasjuk O. V., Mogilevec Je. V., Gorjachev P. A. i dr. Early complications after revascularizing interventions on the arteries of the lower extremities in patients with obliterating atherosclerosis. To the 100<sup>th</sup> anniversary of the Belarusian public health service and 75th anniversary of the Grodno region public health service: sb. statej. Grodno: GrGMU; 2019: 159—63. (in Russian)]
21. Наумов А. В., Данильчик И. В., Сарана Ю. В. Три пути реметилирования гомоцистеина. *Журнал ГрГМУ.* 2016; 2: 27—32. [Naumov A. V., Danil'chik I. V., Sarana Yu. V. Three ways of homocysteine remethylation. *Zhurnal GrGMU.* 2016; 2: 27—32. (in Russian)]
22. Wortmann S. B., Mayr J. A. Choline-related-inherited metabolic diseases — A mini review. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2019; 42 (2): 237—42.
23. Setoue M., Ohuchi S., Morita T. et al. Choline deprivation induces hyperhomocysteinemia in rats fed low methionine diets. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2008; 54 (6): 483—90.
24. Da Costa K. A., Gaffney C. E., Fischer L. M., Zeisel S. H. Choline deficiency in mice and humans is associated with increased plasma homocysteine concentration after a methionine load. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81: 440—44.

Поступила 16.08.2021.

Принята к печати 13.10.2021.



<sup>1</sup>К. Л. ДЕДЮЛЯ, <sup>1</sup>Л. М. МИРОНОВИЧ, <sup>1</sup>В. В. НОРМАНТОВИЧ, <sup>1,2</sup>И. В. ЖИЛЬЦОВ

## ПРОИЗВОДСТВО РНК-ВАКЦИН КАК СТРАТЕГИЯ БЫСТРОГО РЕАГИРОВАНИЯ НА ПАНДЕМИИ

<sup>1</sup>СООО «НАТИВИТА», Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

*Освещается тема разработки и производства вакцин на основе нового технологического подхода, называемого «РНК-платформа». Организация производства мРНК-вакцин на основе данной технологии дает преимущество в скорости и стоимости разработки, а также может сыграть ключевую роль при защите населения от будущих пандемий.*

**Ключевые слова:** мРНК-вакцина, мРНК-технология, *in vitro* транскрипция.

*This review highlights the development and production of vaccines based on a new technological approach the so-called “RNA platform”. Organizing the production of mRNA vaccines based on this technology offers an advantage in the speed and cost of development, and can play a key role in protecting the population from future pandemics.*

**Key words:** mRNA vaccine, mRNA technology, *in vitro* transcription.

HEALTHCARE. 2021; 12: 52—62.

PRODUCTION OF RNA VACCINES AS A STRATEGY OF RAPID RESPONSE ON PANDEMICS

K. L. Dziadziulia, L. M. Miranovich, V. V. Narmantovich, I. V. Zhylytsou

Вакцинация представляет собой одно из наиболее эффективных мероприятий системы здравоохранения, направленных на предотвращение и контроль инфекционных заболеваний. Начиная с первого известного клинического испытания вакцины от коровьей оспы в 1796 г., подобные меры привели к искоренению многих инфекционных заболеваний и на сегодняшний день множество болезней можно предотвратить вакцинацией. За последние два столетия вакцинология эволюционировала от принципов Пастера об «изоляции, инактивации и инъекции» патогенов к рациональному дизайну вакцин, основанному на генной инженерии, иммунологии, структурной и системной биологии [1, 2].

Вакцины относятся к важнейшим медицинским препаратам, и их производство должно быть большим шагом к преодолению кризисов, подобных пандемии COVID-19, для каждого развитого государства. В настоящее время в Республике Беларусь нет ни одного фармацевтического предприятия, на котором была бы разработана и произведена по полному циклу вакцина для предотвращения инфекционных заболеваний человека. К моменту написания данной статьи в СМИ появилась информация только о начале разработки отечественной вакцины против коронавируса SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) объединенными силами Нацио-

нальной академии наук Республики Беларусь и Министерства здравоохранения. Хотя предпосылки для развития разработок и производства собственных вакцин в нашей республике имеются давно, включая материально-техническую базу научно-исследовательских институтов и интеллектуальный потенциал белорусских ученых.

В настоящее время существует ряд биотехнологических подходов к производству вакцин, объединенных в так называемые технологические платформы, представляющие собой различные наборы методов получения таких препаратов. Эти платформы имеют свои преимущества и недостатки, сюда относятся различия в производстве, эффективности, профиле безопасности и иммунном ответе [2—6]. Прежде всего платформа для создания вакцин должна продемонстрировать свою эффективность, которая проявляется в формировании защиты, опосредованной присутствием определенных маркеров, таких как титр специфических антител выше определенного порога или наличие одного и более клонов антигенспецифических иммунокомпетентных клеток в достаточном количестве. В идеале защитные реакции, вызванные вакциной, должны быть достаточно эффективными, чтобы обеспечить защиту от невакцинных штаммов одного и того же патогена [4].

Выделяют ряд технологий изготовления вакцин: живые аттенуированные, инактивированные,

на основе белковых субъединиц и полисахаридов (конъюгированные вакцины), на основе вирусных векторов, а также ДНК- и РНК-платформы [4]. Выбор технологии производства вакцины играет решающую роль как для эффективности иммунного ответа, так и для продолжительности защиты, обеспечиваемой конечным продуктом. В данном обзоре мы поставили своей целью обобщить последнюю информацию об одном из важнейших в стратегическом плане направлении по разработке и производству вакцин — технологической платформе на основе мРНК.

Использование молекул ДНК и РНК при создании вакцинных препаратов для профилактики и терапии различного рода инфекционных и неинфекционных заболеваний является важной альтернативой существующим разработкам на основе живых и аттенуированных патогенов, а также рекомбинантных технологий [2, 6]. Еще в 1990 г. впервые сообщалось о синтезе белка в организме животного после введения РНК, транскрибированной *in vitro* [7]. Первый успешный пример того, что мРНК может стать основой вакцины, был обнаружен после того, как удалось продемонстрировать образование специфических цитотоксических Т-клеток в ответ на подкожную инъекцию липосом с мРНК, кодирующей нуклеопротеин вируса гриппа [8]. В 1996 г. был показан синтез антигенспецифических антител, индуцированный исключительно инкапсулированной мРНК, введенной в эпидермис мыши [9].

Несмотря на перспективные результаты, развитие терапии на основе мРНК замедлилось в основном из-за проблем, связанных с нестабильностью молекулы, высокой природной иммуногенностью и неэффективной доставкой *in vivo* [10—12]. В связи с перечисленными ограничениями исследования сконцентрировались на разработке терапевтических препаратов на основе ДНК и белков и только в последнее десятилетие технологические достижения в области биологии, химии, систем доставки позволили эффективно и стабильно производить препараты на основе мРНК [1, 10—12].

Следует отметить, что с возникновением пандемии коронавируса интерес к мРНК-вакцинам усилился. По данным ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения), из 110 вакцин против SARS-CoV-2, которые уже проходят клинические испытания, 18 созданы на основе РНК (данные на 04.08.2021 г.), и это не считая уже

готовых препаратов компаний «Модерна» (США) и «Pfizer/BioNTech» (США/Германия) [13, 14]. Вектор интереса сместился в направлении мРНК из-за явных преимуществ перед субъединичными, убитыми или ослабленными вирусными вакцинами и конструкциями на основе ДНК. Прежде всего это касается безопасности: мРНК — неинфекционная и неинтегрирующая молекула, что говорит об отсутствии риска инфекции и мутагенеза, а в производстве не используются клеточные культуры и вирусы. Кроме того, мРНК расщепляется в ходе естественного клеточного процесса, а период полураспада и природную иммуногенность можно регулировать путем модификаций самой молекулы и изменения способов доставки [15—17].

#### **Платформенная технология на базе мРНК в разработке вакцин**

Создание и производство мРНК-вакцин — относительно быстрый, недорогой и легко масштабируемый процесс, хорошо вписывающийся в концепцию «технологической платформы» [18]. Разработка классической вакцины занимает довольно продолжительный период времени и требует существенных финансовых затрат. Так, по данным британских авторов, на создание вакцины по классическому пути уходит в среднем от 8 до 14 лет и от 0,55 до 1 млрд долларов США [18—20]. Новая вакцина должна пройти множество этапов разработки, включая исследования, открытия, доклинические и клинические испытания, одобрение регулирующих органов. Однако эпидемии по своей природе носят спорадический, непредсказуемый, быстроразвивающийся характер и требуют незамедлительного реагирования.

Пандемия COVID-19 (coronavirus disease) показала, что на передний план должны выходить технологии, позволяющие разрабатывать вакцины в максимально короткие сроки. Речь идет о «платформенных технологиях», которые представляют собой совокупность биотехнологических методов, позволяющих производить разные виды продуктов, используя один и тот же технологический путь, с минимальными изменениями в каждом конкретном случае [18, 19]. Платформы быстрого реагирования в широком смысле относятся к системам, в которых используются одинаковые базовые компоненты, адаптируемые против различных патогенов

путем вставки новых генетических или белковых последовательностей [4, 19, 20]. В отношении различного рода вакцин уже существует целый ряд таких платформ, к примеру, плазмидные ДНК или аденовирусные системы, которые используются в качестве компонентов большинства препаратов для профилактики COVID-19 и уже доказали свою безопасность и иммуногенность. С другой стороны, доставка плазмидных ДНК в ядро клеток-мишеней весьма неэффективна, а вирусные системы могут вызывать побочный векторспецифический иммунный ответ против структурных белков патогена, особенно при повторном введении [1, 2]. В связи с этим, на наш взгляд, наиболее перспективной и стратегически значимой является технологическая платформа на базе мРНК.

Один из пионеров разработки платформенного подхода — компания «Модерна» (США), проводит аналогию между РНК-платформой и операционной системой компьютера, которая спроектирована таким образом, что может запускать различные программы для решения конкретных задач [21]. В данном случае «программа» или «приложение» — это препарат мРНК — уникальная нуклеотидная последовательность, содержащая генетический код, который инструктирует рибосомы производить белок (рис. 1).

РНК-платформа включается в естественный путь экспрессии клеточного белка, что приводит к синтезу антигена вакцины непосредственно в организме. Для этого РНК-вакцину обычно вводят в мышцу с использованием композиции на основе липосом, известных как липидные наночастицы, или на основе поликатионов.

Разработка каждого нового прототипа вакцины на основе РНК-платформы сводится к замене одной целевой последовательности,

кодирующей антиген, на другую при неизменности остальных процессов. Мобильность такой системы также проявляется в возможности комбинировать нуклеотидные последовательности, кодирующие разные белки, в одной исследуемой мРНК [1].

### Дизайн РНК-вакцин

В зависимости от структуры выделяют два типа мРНК-вакцин: обычные нереплицирующиеся мРНК, которые зачастую в научной литературе обозначаются как мРНК-вакцины, и самоамплифицирующиеся мРНК (SAM).

Нереплицирующиеся мРНК-вакцины состоят из пяти элементов, необходимых для стабильности РНК и успешной трансляции: 5'-кэпа; 5'-нетранслируемого региона (5' untranslated region — 5' UTR), который располагается непосредственно перед стартовым кодоном; открытой рамки считывания (ОРС), кодирующей целевую последовательность (gene of interest — GOI); 3'-нетранслируемого региона (3' UTR); последовательности, содержащей повторы аденилатов (полиА) (рис. 2). [5, 22].

Самоамплифицирующиеся мРНК помимо элементов, характерных для нереплицирующихся мРНК, содержат дополнительные последовательности: неструктурные гены (nsP1-4), необходимые для саморепликации, поэтому такие молекулы значительно больше по размеру [22]. Данные мРНК сконструированы на основе наиболее изученных геномов альфа-вирусов, например, вируса Синдбис, вируса леса Семлики, вируса венесуэльского лошадиного энцефалита, в которых часть генов, соответствующая структурным белкам, заменена на последовательности, кодирующие определенные антигены, поэтому такие мРНК не способны продуцировать инфекционные вирусные частицы [22, 23].



Рис. 1. Аналогия центральной догмы молекулярной биологии с операционной системой компьютера [21]

## Нереплицирующаяся мРНК



## Самоамплифицирующаяся мРНК



Рис. 2. Структура РНК-вакцинных конструкций [22]

Оба варианта мРНК-вакцин имеют свои преимущества и недостатки. Относительно нереплицирующихся мРНК из плюсов можно выделить простоту конструкции, меньший размер молекулы по сравнению с САМ, отсутствие дополнительных белков, которые потенциально могут вызывать иммунный ответ [24—26]. С другой стороны, у таких молекул есть ограничения в использовании, связанные с коротким периодом существования в клетке, нестабильностью, а также временным и низким уровнем экспрессии [26].

Преимуществом самоамплифицирующихся мРНК-вакцин является их способность вызывать сильный иммунный ответ за счет большего количества производимого антигена из расчета на одну молекулу РНК [24, 27, 28]. Таким образом на дозу вакцины требуется меньше РНК, что потенциально обеспечивает значительную экономическую выгоду и более высокую продуктивность с точки зрения доз препарата на 1 л смеси биореактора по сравнению с нереплицирующимися мРНК-вакцинами [20]. К недостаткам относятся ограничения по размеру вставки, которые не такие строгие для обычных мРНК-вакцин, а иммуногенность белков репликации теоретически может ограничивать повторное использование [23].

### Оптимизация стабильности и эффективности трансляции мРНК

В простейшей форме стабильность и эффективность трансляции синтетической мРНК

*in vivo* снижены из-за склонности клеток ограничивать продолжительность экспрессии. Однако оптимизация структурных элементов и состава РНК может повысить экспрессию и устойчивость антигена [5,24]. Такой процесс включает в себя добавление 5'-кэпа, 5'-и 3'-нетранслируемых регионов и 3'-полиаденилатного хвоста, а также оптимизацию нуклеотидной последовательности, кодирующей выбранный антиген, и встраивание химически модифицированных аналогов нуклеотидов [5, 25, 26].

Известно, что 5'-фосфатный конец мРНК чувствителен к деградации, поэтому природные молекулы подвергаются кэпированию в ядре, что приводит к увеличению стабильности и продукции белка за счет лучшего распознавания фактором инициации трансляции (eIF4E), а также позволяет системам врожденного иммунитета отличить чужую РНК от собственной. Структура из 7-метилгуанозина (m7G), именуемая кэпом, располагается на 5'-конце и присоединяется через трифосфатную связь к первому нуклеотиду (m7GpppN, где N — любой нуклеотид) [25,28].

В синтетическую мРНК кэп может встроиться в прямой и обратной ориентации, образуя два варианта изомеров. Молекулы мРНК с обратными 5'-кэпами не участвуют в трансляции, что приводит к снижению уровня экспрессии белка. Использование аналогов антиреверсивного кэпа, таких как ARCA (anti-reverse cap analogues), предотвращает образование структур в обратной ориентации. К примеру, в культуре клеток



и в дендритных клетках мышей после введения модифицированных с помощью ARCA мРНК экспрессия репортерного белка была выше в 20 раз по сравнению с введением обычной мРНК [29]. Кэпирование мРНК может проводиться и после транскрипции с использованием специального комплекса ферментов вируса оспы, однако дополнительная ферментативная стадия усложняет производство, особенно в промышленных масштабах [28].

Фланкирующие ОРС, 5' и 3' UTR также являются важными детерминантами стабильности синтетической РНК, влияют на трансляцию и продолжительность существования молекулы. Последовательность 5' UTR, длина которой составляет 60—200 нуклеотидов, важна для эффективного процесса трансляции, в то время как 3' UTR играет ключевую роль в детерминации времени существования мРНК [25, 26]. Наиболее часто для получения эффективно функционирующей синтетической мРНК используют 5' и 3' UTR гена  $\alpha$ -глобина кролика, лягушки, человека, а также 5' UTR гена белка теплового шока человека (*Hsp70*), 3' UTR нуклеотидной последовательности  $\alpha$ -глобина и бычьего гормона роста [28].

Участок на 3'-конце из множества остатков аденозинмонофосфата — полиА-хвост — защищает мРНК от деградации и способствует взаимодействию с соответствующими белками [28]. В некоторых исследованиях было показано, что увеличение длины полиА-хвоста с 60—70 до 100—150 нуклеотидов положительно влияет на эффективность трансляции, но имеются примеры и обратных результатов, при которых оптимальная длина полиА составляет 60 нуклеотидов [28].

Успешной трансляции белка способствует определенная организация стартового кодона, который должен быть окружен последовательностью Козак, и оптимизация нуклеотидов в последовательности ОРС. Кодированные области могут быть разработаны с помощью специальных программных алгоритмов в соответствии с количеством тРНК у каждого вида, что минимизирует использование редких кодонов и повышает эффективность трансляции мРНК [5, 24, 26].

Увеличить экспрессию белка помогает встраивание химически модифицированных аналогов нуклеотидов, что моделирует естественный процесс посттрансляционной моди-

фикации нуклеотидов, происходящий во время созревания РНК. Включение N1-метилпсевдоуридина не только ограничивает активацию врожденных сенсоров РНК, но также улучшает эффективность трансляции за счет увеличения паузы в рибосомах и повышения плотности рибосом на мРНК. Более того, добавление псевдоуридина и 5-метилцитидина позволяет избежать нежелательного иммунного ответа на РНК-вакцину [24—28].

Кроме вышеперечисленных модификаций мРНК, необходимых для хорошей экспрессии продукта, следует отметить важность чистоты и однородности синтетической РНК, которых можно добиться, используя специальные методы очистки. Было показано, что в процессе работы ДНК-зависимой РНК-полимеразы из-за abortивной инициации могут образовываться короткие олигорибонуклеотидные фрагменты, также в результате самокомплементарного удлинения 3'-конца формируются двухцепочечные РНК [5].

Распознавание в организме мРНК, загрязненной двухцепочечной РНК, приводит к устойчивой продукции интерферона типа I, который усиливает экспрессию и активацию протеиназы R и 2-5-олигоденилатсинтетазы, что приводит к ингибированию трансляции с последующей деградацией матричной и рибосомальной РНК [5]. K. Kariky и соавт. продемонстрировали, что балластная РНК может быть эффективно удалена из смеси синтетических РНК с помощью хроматографических методов, таких как быстрая жидкостная хроматография белков (fast protein liquid chromatography — FPLC) или высокоэффективная жидкостная хроматография (high-performance liquid chromatography — HPLC). Отмечено, что очистка с помощью FPLC увеличивает продукцию белка с мРНК до 1000 раз в первичных дендритных клетках человека [30].

#### Доставка РНК-вакцин в клетки

Вакцины на основе мРНК нуждаются в системе доставки, чтобы полностью реализовать свой потенциал, так как «голая» РНК не только подвержена расщеплению нуклеазами, но и слишком велика, а также имеет отрицательный заряд, мешающий пассивно проходить через клеточную мембрану. Следовательно, введение мРНК в достаточное количество клеток с высокими уровнями трансляции является

одной из самых сложных проблем применения мРНК-вакцин, поскольку требует высокоспецифичных и эффективных систем доставки [5].

Ряд недавних обзоров литературы, касающихся мРНК-платформы, дают всестороннее и полное описание существующих способов доставки мРНК [5, 22, 31—34]. Наиболее часто используемыми методами являются электропорация *in vivo*, протамин, катионная наноэмульсия, модифицированные дендримерные наночастицы, катионные липосомы, катионные полисахаридные частицы, катионные полимеры и различные версии катионных липидных наночастиц (lipid nanoparticles — LNP), многие из которых в настоящее время коммерчески доступны [33].

Из всего ряда вышеперечисленных способов доставки мРНК хотелось бы обратить внимание на наиболее распространенную систему — липидные наночастицы, так как в настоящее время все ведущие мРНК-вакцины против COVID-19 используют технологию LNP [32]. Это иллюстрирует успехи в стабилизации мРНК и успешной доставке ее в клетки, достигнутые с помощью данного типа наночастиц [12, 32, 35].

Липидные наночастицы в мРНК-вакцинах состоят из четырех основных компонентов: нейтрального фосфолипида, холестерина, полиэтиленгликоль-липида (ПЭГ-липид) и ионизируемого катионного липида (рис. 3).

Последний содержит положительно заряженные ионизируемые аминогруппы (при низком pH) для взаимодействия с анионной мРНК во время образования частиц, а также для облегчения слияния мембран во время интернализа-

ции [36]. Кроме того, ПЭГ-липид используется для контроля размера частиц и действует как стерический барьер для предотвращения агрегации во время хранения. Вместе с мРНК эти компоненты образуют частицы размером около 60—100 нм за счет использования техники быстрого смешивания [36]. К примеру, вакцина-кандидат от SARS-CoV-2 имеет средний размер частиц 75 нм [35].

Существует много способов производства липидных наночастиц, но одними из самых перспективных являются методы на основе микрожидкостного смешивания (рис. 4) [36—38].

Данные методы различаются трехмерной структурой устройств, но все они обладают способностью вызывать быстрое смешивание органической и водной фаз, в результате чего резко увеличивается полярность окружающей среды. В таких условиях происходит перенасыщение липидных молекул, что приводит к самостоятельной сборке LNP в желаемую структуру без необходимости уменьшения размера [39]. Основными преимуществами процессов быстрого смешивания по сравнению с традиционными способами производства LNP являются улучшенный контроль физико-химических свойств, а также повышенная эффективность инкапсуляции и удобное масштабирование [36, 38]. Следует отметить, что технология микрожидкостного смешивания лежит в основе линейки приборов, разработанных компанией «Precision Nanosystems» (Канада), которые удобно использовать при наработке мРНК-вакцин как в лабораторных, так и в производственных масштабах [39].

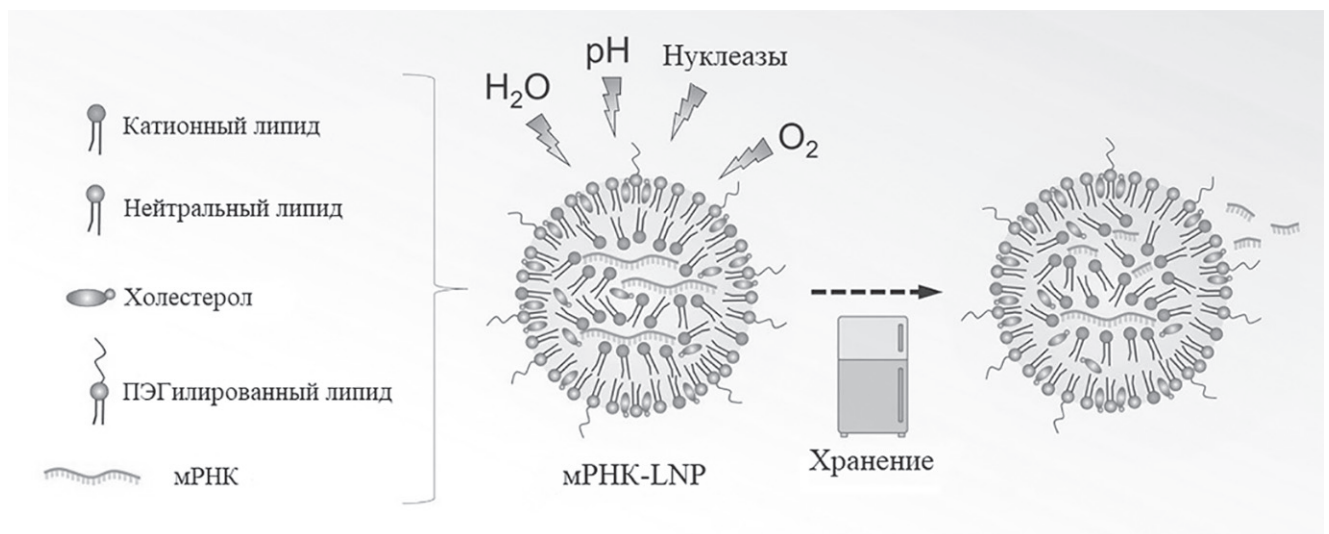


Рис. 3. Структура липидной наночастицы [32]

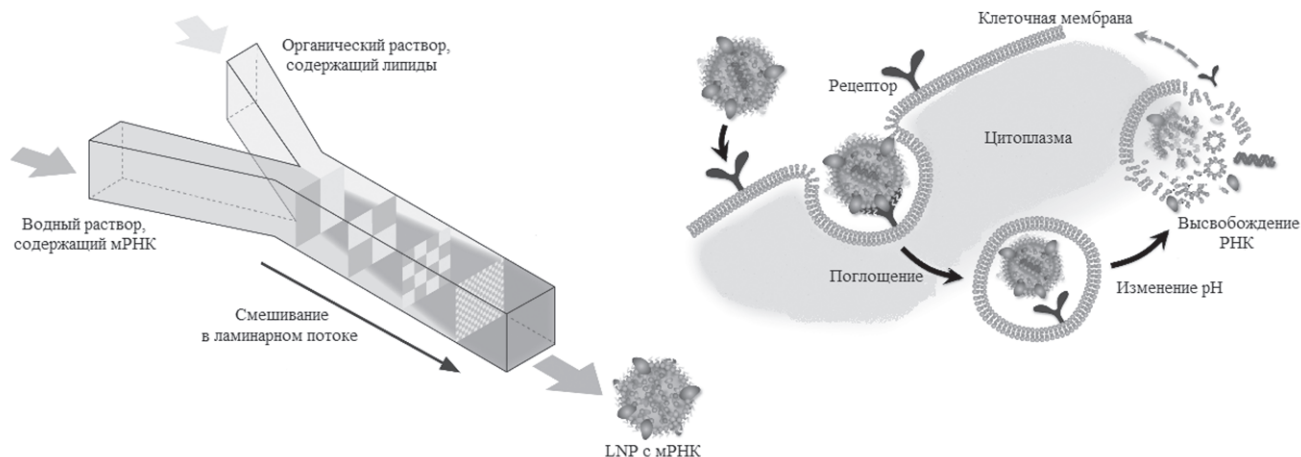


Рис. 4. Производство LNP методом микрожидкостного смешивания [39]

### Производство РНК-вакцин

В основе производства каждой РНК-вакцины лежит процесс синтеза мРНК путем транскрипции *in vitro*, а полученные мРНК обозначают как IVT (*in vitro transcribed*). Синтез мРНК *in vitro* обычно начинается с клонирования ОРС антигена-мишени в плазмидную ДНК (пДНК), хотя продукты ПЦР и синтетические олигонуклеотиды также могут служить в качестве матриц для бесклеточной реакции транскрипции с рекомбинантной РНК-полимеразой и нуклеозидтрифосфатами [1, 22] (рис. 5).

Полученная плазида содержит промоторную последовательность с высокой аффинностью связывания с ДНК-зависимой РНК-полимеразой (например, фаговые промоторы T7,

SP6 или T3) и область, кодирующую целевой белок. Далее плазмидная ДНК линейаризуется ферментом рестрикции и используется в качестве матрицы для реакции транскрипции *in vitro* при помощи ДНК-зависимой РНК-полимеразы. После завершения IVT матричная ДНК расщепляется путем инкубации с ДНКазой, а к 5'-концу синтезированной мРНК ферментативно добавляется кэп. Альтернативно синтетический кэп-аналог может быть добавлен во время реакции IVT в одноэтапной процедуре [22].

После завершения синтеза мРНК очищают для удаления компонентов реакции, включая ферменты, остаточную ДНК, усеченные или aberrантные двухцепочечные транскрипты. Высокая степень очистки РНК имеет решающее

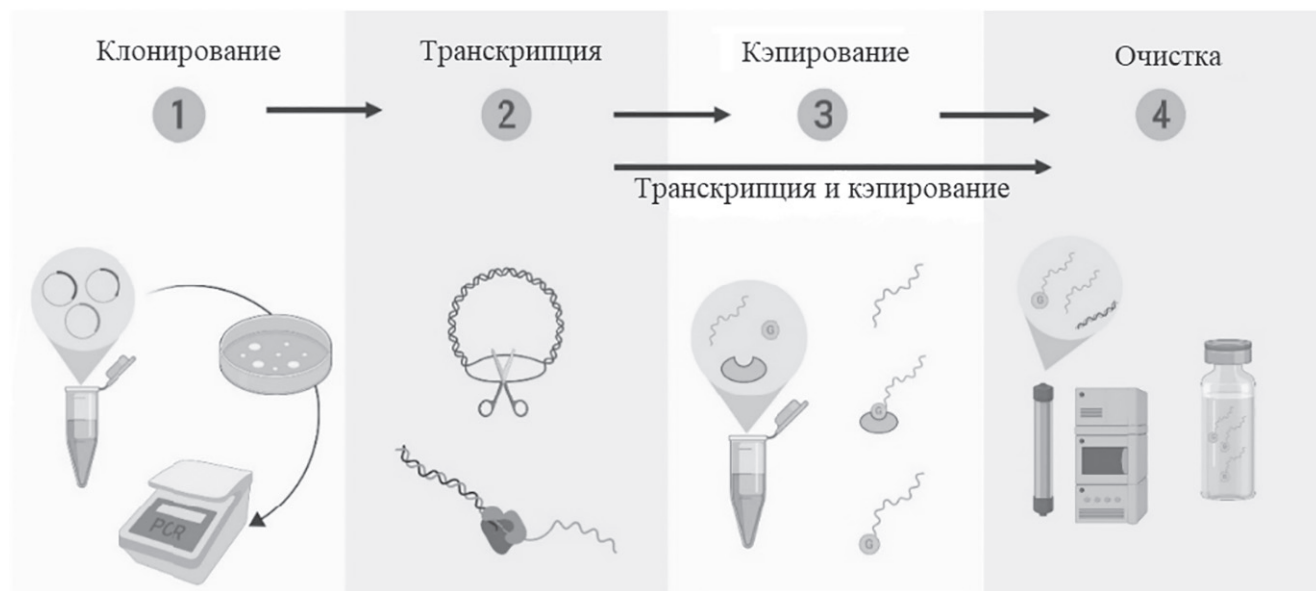


Рис. 5. Этапы производства мРНК-вакцины [22]

значение для эффективности мРНК-вакцины, поскольку контаминанты могут активировать нежелательные реакции врожденного иммунитета. К примеру, рядом авторов продемонстрировано, что очистка мРНК от загрязнений двухцепочечной РНК может усиливать трансляцию *in vivo* и снижать активацию врожденного иммунитета, что имеет решающее значение для успеха генной терапии на основе РНК [22, 30]. После очистки мРНК помещают в специальный буфер для хранения или готовят вместе с системой доставки для использования [22].

Производство вакцин-кандидатов на основе РНК-платформы представляет собой относительно простую схему и, кроме стандартного лабораторного оснащения для клонирования генов в плазмидный вектор, требует наличия нескольких типов ключевого оборудования: биореактора для синтеза мРНК в бесклеточной среде, прибора для тангенциальной проточной фильтрации, хроматографа для очистки и микрожидкостного миксера для упаковки мРНК в липидные наночастицы (рис. 6).

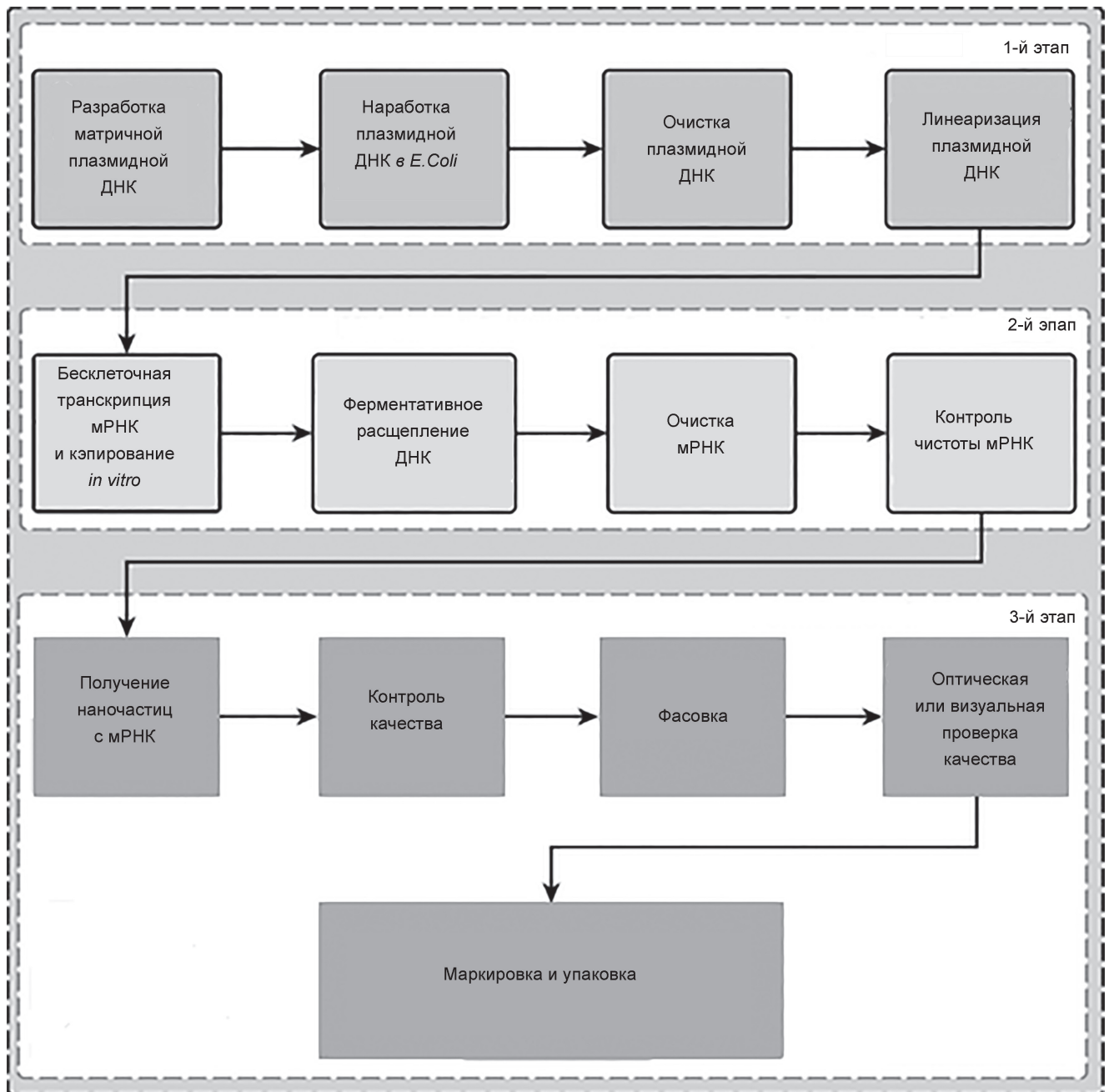


Рис. 6. Полный цикл производства вакцин на основе РНК-платформы [20]



Высокая скорость разработки вакцин-кандидатов и запуска их в доклинические испытания — это основное преимущество платформенного подхода и, в частности, РНК-платформы. К примеру, группа исследователей из Имперского колледжа Лондона создала прототип САМ РНК-вакцины через две недели после расшифровки генома вируса SARS-CoV-2 [40], а американская компания «Moderna» перешла от секвенирования генетической последовательности вируса к испытаниям РНК-вакцины на людях всего за 42 дня [41]. Возможность быстро производить РНК-вакцины дает огромное преимущество для клинических исследований нескольких вакцин-кандидатов перед лицом пандемий. Более того, создание такого продукта возможно в виде итераций, то есть циклов этапов разработки, производства и тестирования, когда каждая новая вакцина-кандидат проходит проверку, лабораторные испытания и, по необходимости, отбраковывается, а в ходе процесса вносятся корректировки на основании полученной информации [20]. Именно тут раскрывается вся гибкость РНК-платформы, которая не зависит от патогена, а несколько вариантов вакцины могут быть оперативно произведены и протестированы без модификации основного производственного цикла или повторной проверки.

На основе готовой платформы со всеми, отработанными по правилам GMP (good manufacturing practice), процессами РНК-вакцины можно будет производить значительно быстрее по сравнению с традиционными системами получения профилактических препаратов. Например, в случае использования инактивированного или живого аттенуированного вируса (как в составе вакцины-кандидата «PiCoVacc», производимой в культуре клеток Vero [42]) или производства рекомбинантной белковой вакцины-кандидата, необходимо разработать и оптимизировать производственные процессы для конкретных продуктов, а также проверить и одобрить их для производства в соответствии с правилами GMP, что может занять значительное время [20].

Кроме несомненного преимущества РНК-платформы в скорости разработки и производства вакцин-кандидатов, она также обладает преимуществом и с точки зрения финансовых затрат, организации площадей под производство и масштабирования технологических процессов.

В представленном недавно аналитическом обзоре британских авторов отмечается, что производство РНК-вакцин занимает площадь на 2—3 порядка меньше, чем необходимо для «классических» вакцин [18, 20]. Это серьезное преимущество, так как из-за своего малого масштаба процесс получения субстанции для РНК-вакцины может быть размещен в небольшой части существующего фармацевтического предприятия, выпускающего традиционные вакцины, например, в одной чистой комнате, и при этом производить больше доз лекарственного вещества, чем весь завод. Оперативно создать производственную линию для изготовления лекарственного вещества РНК-вакцины можно, используя готовое одноразовое оборудование, а после того, как технология будет налажена и утверждена, ее легко масштабировать.

Если говорить о финансовых затратах, то по расчетам авторов вышеупомянутого обзора, платформа на основе САМ может производить более 1 млрд доз лекарственного вещества вакцины в год при небольшом технологическом масштабе, соответствующем рабочему объему биореактора в 5 л. При этом затраты на организацию производства составляют около 20 млн долларов США (при условии организации производства в США) и включают в себя расходы на строительство, оснащение и запуск производственного процесса. Авторы провели моделирование такого производственного процесса и показали, что стоимость одной дозы вакцины, полученной на основе РНК-платформы, может быть менее 1 доллара США, но окончательная цена продажи вакцины будет также включать затраты на НИОКР, клинические испытания, маркетинг, выстраивание цепочки поставок и маржу прибыли [20].

Таким образом, производство новых РНК-вакцин может быть запущено примерно в 10 раз быстрее по сравнению с технологиями получения традиционных вакцин [19, 21].

### Заключение

В настоящей статье обобщена имеющаяся на сегодняшний день информация о вакцинах на основе мРНК с целью привлечения внимания научной общественности нашей республики к мощной и универсальной технологии производства вакцин — РНК-платформе. Ее успешное развитие в направлении клинического

воплощения значительно укрепит нашу способность реагировать на возникающие инфекционные заболевания и контролировать их, а также существенно обогатит арсенал лечения классических и повторно возникающих инфекционных заболеваний. Несмотря на то что технология разработки и производства мРНК-вакцин все еще далека от зрелости, ее потенциал был полностью раскрыт на примере вакцин против COVID-19 [5, 14, 20, 21, 41, 43]. Более того, уже давно было продемонстрировано успешное применение мРНК-вакцин для иммунотерапии рака, а также их перспективность для терапии аллергических реакций 1-го типа [28, 44, 45]. Достигнут значительный прогресс в оптимизации доставки и улучшения стабильности мРНК, и с каждым днем появляется все больше новых данных о разработках в этой области.

Универсальная РНК-платформа предлагает преимущество в скорости и стоимости разработки, а также возможность быстрого развертывания производства эффективных вакцин на фоне возникающих инфекционных заболеваний. Данная технология позволяет оперативно разрабатывать практически безграничные комбинации прототипов вакцин и проводить их оптимизацию с целью выбора наиболее подходящего решения. При этом организация производства не требует значительных финансовых затрат по сравнению с производством классических вакцин, но в то же время может быть легко организована с соблюдением всех правил GMP.

Таким образом, РНК-вакцины имеют хорошие перспективы, а анализ литературы показал, насколько большой прогресс достигнут за последние полтора года в клинических исследованиях этого класса препаратов. Авторы представленного обзора призывают научное сообщество к кооперации в исследованиях по данному направлению с целью разработки и организации производства новых перспективных мРНК-вакцин на базе данной платформы.

#### Контактная информация:

Дедюля Константин Леонидович — к. б. н., директор по науке СООО «НАТИВИТА».

Ул. Ольшевского, 20/11, оф. 510, 220073, г. Минск  
Сл. тел. +375 29 193-38-64.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: К. Л. Д.

Сбор и обработка материала: К. Л. Д., Л. М. М.

Написание текста: К. Л. Д., Л. М. М., В. В. Н., И. В. Ж.

Редактирование: К. Л. Д., Л. М. М., В. В. Н., И. В. Ж.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Maruggi G., Zhang C., Li J. et al. mRNA as a transformative technology for vaccine development to control infectious diseases. *Molecular Therapy*. 2019; 27(4): 1—16.
2. Rauch S., Jasny E., Schmidt K. E., Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1963.
3. Adalja A., Watson M., Cicero A. et al. Vaccine platforms: state of the field and looming challenges. 2019. Available at: <https://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/vaccine-platforms-state-of-the-field-and-looming-challenges> (Accessed 22 May 2021).
4. Verdecia M., Kokai-Kun J. F., Kibbey M. et al. COVID-19 vaccine platforms: delivering on a promise? 2021. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2021.1911204> (Accessed 20 June 2021).
5. Xu S., Yang K., Li R., Zhang L. mRNA vaccine era — mechanisms, drug platform and clinical prospect. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(18): 6582.
6. Liu M. A. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines*. 2019; 7(2): 37.
7. Wolff J. A., Malone R. W., Williams P. et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 1990; 247: 1465—68.
8. Martinon F., Krishnan S., Lenzen G. et al. Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes in vivo by liposome-entrapped mRNA. *Eur. J. Immunol.* 1993; 23(7):1719—22.
9. Qiu P., Ziegelhoffer P., Sun J., Yang N. S. Gene gun delivery of mRNA in situ results in efficient transgene expression and genetic immunization. *Gene Ther.* 1996; 3: 262—68.
10. Lundstrom K. RNA-based drugs and vaccines. *Expert Rev. Vaccines*. 2014; 14(2): 253—63.
11. Steinle H., Behring A., Schlensak C. et al. Concise Review: application of in vitro transcribed messenger RNA for cellular engineering and reprogramming: progress and challenges. *Stem Cells*. 2017; 35(1): 68—79.
12. Pardi N., Hogan M. J., Porter F. W., Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; 17(4): 261—79.
13. COVID-19 vaccine tracker and landscape (2021). Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (accessed 4 August 2021).
14. Faiman B. Approved mRNA vaccines for SARS-CoV-2. *J. Adv. Pract. Oncol.* 2021; 12(1): 17—8.
15. Presnyak V., Alhusaini N., Chen Y. H. et al. Codon optimality is a major determinant of mRNA stability. *Cell*. 2015; 160(6): 1111—24.
16. Zarghampoor F., Azarpira N., Khatami S. R. et al. Improved translation efficiency of therapeutic mRNA. *Gene*. 2019; 707: 231—8.
17. Granot Y., Peer D. Delivering the right message: challenges and opportunities in lipid nanoparticles-mediated modified mRNA therapeutics — an innate immune system standpoint. *Seminars in Immunology*. 2017; 34: 68—7.
18. Kis Z., Shattock R., Shah N., Kontoravdi C. Emerging technologies for low-cost, rapid vaccine manufacture. *Biotechnol. J.* 2019. Available at: <https://doi.org/10.1002/biot.201800376> (Accessed 15 May 2020).
19. Kis Z., Papathanasiou M., Calvo-Serrano R. et al. A model-based quantification of the impact of new

manufacturing technologies on developing country vaccine supply chain performance: a Kenyan case study. *J. Advanced Manufact. Proces.* 2019; 1(3): 1–15.

20. Kis Z., Kontoravdi C., Dey A. K. et al. Rapid development and deployment of high-volume vaccines for pandemic response. *J. Advanced Manufact. Proces.* 2020; 2(3): 1–10.

21. mRNA Platform: Enabling Drug Discovery & Development (2021). Available at: <https://www.modematx.com/mrna-technology/mrna-platform-enabling-drug-discovery-development> (Accessed 5 August 2021).

22. Versteeg L., Almutairi M. M., Hotez P. J., Pollet J. Enlisting the mRNA vaccine platform to combat parasitic infections. *Vaccines.* 2019; 7(4): 1–19.

23. Vogel A. B., Lambert L., Kinnear E., et al. Self-amplifying RNA vaccines give equivalent protection against Influenza to mRNA vaccines but at much lower doses. *Mol. Ther.* 2018; 26(2): 446–55.

24. Yi C., Yi Y., Li J. mRNA Vaccines: possible tools to combat SARS-CoV-2. *Viol. Sin.* 2020; 35: 259–62.

25. Sahin U., Kariky K., Tureci U. mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014; 13(10): 759–80.

26. Zhang C., Maruggi G., Shan H., Li J. Advances in mRNA vaccines for infectious diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10(594): 1–13.

27. Jackson N. A. C., Kester K. E., Casimiro D. et al. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *Npj. Vaccines.* 2020; 5(11): 3–8.

28. Schlake T., Thess A., Fotin-Mleczek M., Kallen K-J. Developing mRNA-vaccine technologies. *RNA Biology.* 2012; 9(11): 1319–30.

29. Mockey M., Goncalves C., Dupuy F.P. et al. mRNA transfection of dendritic cells: synergistic effect of ARCA mRNA capping with Poly(A) chains in cis and in trans for a high protein expression level. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 340(4): 1062–68.

30. Kariky K., Muramatsu H., Ludwig J., Weissman D. Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA. *Nucleic Acids Research.* 2011; 39(21): 142–52.

31. Barba A. A., Bochicchio S., Dalmoro A., Lamberti G. Lipid delivery systems for nucleic-acid-based-drugs: from production to clinical applications. *Pharmaceutics.* 2019; 11(8): 5–7.

32. Schoenmaker L., Witzigmann D., Kulkarni J. A. et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: structure and stability. *Int J. Pharmaceutics.* 2021; 601: 120586.

33. Zeng C., Zhang C., Walker P.G., Dong Y. et al. Formulation and Delivery Technologies for mRNA Vaccines. In: *Current topics in microbiology and immunology.* Berlin: Springer; 2020: 1–40.

34. Gomez-Aguado I., Rodriguez-Castejin J., Vicente-Pascual M. et al. Nanomedicines to deliver mRNA: state of the art and future perspectives. *Nanomaterials.* 2020; 10(2): 1–42.

35. McKay P. F., Hu K., Blakney A. K. et al. Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice. *Nature Communications.* 2020; 11(1): 3–9.

36. Evers M. J. W., Kulkarni J. A., Meel R. et al. State-of-the-art design and rapid-mixing production techniques of lipid nanoparticles for nucleic acid delivery. *Small Methods.* 2018; 2(9): 1700375.

37. Carugo D., Bottaro E., Owen J. et al. Liposome production by microfluidics: Potential and limiting factors. *Scientific Reports.* 2016; 6: 1–15.

38. Suzuki Y., Onuma H., Sato R. et al. Lipid nanoparticles loaded with ribonucleoprotein—oligonucleotide complexes synthesized using a microfluidic device exhibit robust genome editing and hepatitis B virus inhibition. *J. Control. Release.* 2021; 330: 61–71.

39. Formulations (2021). Available at: <https://www.precisionnanosystems.com/workflows/formulations/lipid-nanoparticles> (Accessed 6 August 2021).

40. Hodgson J. The pandemic pipeline. *Nat. Biotechnol.* 2020; 38(5): 523–32.

41. Moderna's Work on a Potential Vaccine Against COVID-19 (2020). Available at: <https://www.modematx.com/modernas-work-potential-vaccine-against-covid-19> (Accessed 6 April 2021).

42. Gao Q., Bao L., Mao H. et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science.* 2020; 369(6499): 77–81.

43. Lurie N., Saville M., Hatchett R., Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *New Eng. J. Med.* 2020; 382(21): 1969–73.

44. Pastor F., Berraondo P., Etxeberria I. et al. An RNA toolbox for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018; 17(10): 751–67.

45. Scheibhofer S., Thalhamer J., Weiss R. DNA and mRNA vaccination against allergies. *Pediat. Allergy Immunol.* 2018; 29(7): 679–88.

Поступила 22.09.2021.

Принята к печати 26.10.2021.



И. Н. КОЖАНОВА

## ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ. ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРИСТИК ТЕХНОЛОГИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

РНПЦ медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения,  
Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Определение факторов, влияющих на результаты оценки медицинских технологий (МТ).

**Материал и методы.** Настоящий анализ проведен на основе ранее выполненных клинико (фармако)-экономических исследований в Республике Беларусь за десятилетний период. Основными методами анализа данных для включения в настоящую публикацию был анализ «стоимость болезни», анализ «затраты/эффективность», анализ «затраты/полезность». Все значения затрат выражены в долларах США (\$) с учетом курсовых значений на момент выполнения. Диапазоны представлены как максимальные и минимальные значения.

**Результаты.** Выполнен анализ влияния стадии заболевания, условий оказания медицинской помощи, формы выпуска для лекарственных средств (ЛС), возраста целевой популяции для применения МТ, источника информации о цене технологии на результаты оценки медицинской технологии. Оценивались соотношение результатов анализа «стоимость болезни» для реализации клинического протокола и возможностей системы здравоохранения (стабильная стенокардия, сахарный диабет 2-го типа), а также для ряда особых медицинских технологий (гемофилия А, постинсультная спастичность; мантийно-клеточная лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, рак легкого).

**Заключение.** Можно сделать вывод о необходимости четких формулировок целей и задач на этапе формирования дизайна исследования с учетом влияния позиции исследователя, источника информации о цене МТ, выбранной популяции, формы выпуска (для ЛС), условий оказания медицинской помощи на основные клинико-экономические показатели и на последующую интерпретацию результатов оценки МТ.

**Ключевые слова:** оценка медицинских технологий, редкие заболевания, таргетные, орфанные лекарственные средства, фармакоэкономика.

**Objective.** To identify factors influencing the results of medical technology assessment.

**Materials and methods.** This analysis is based on previously performed clinical (pharmaco) economic studies in the Republic of Belarus during ten years. The primary data analysis methods for inclusion in this publication have been cost-of-disease analysis, cost / effectiveness analysis, cost / utility analysis. All costs are presented in US dollars based on exchange rates at the time of realisation. Ranges are presented as maximum and minimum values.

**Results.** Influence analysis of the stage of the disease, conditions of medical care, the form of release for drugs, the age of the target population for the use of MT, the source of information on the price of technology on the results of the medical technology assessment has been performed. Evaluation of the ratio of the results of the cost of disease analysis for the implementation of the clinical protocol and the capabilities of the healthcare system (stable angina pectoris, type 2 diabetes mellitus), as well as for a number of special medical technologies (hemophilia A; post-stroke spasticity; mantle cell lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, chronic myeloid leukemia, lung cancer) is carried out.

**Conclusion.** It can be concluded that there is a need for clear formulations of goals and objectives at the stage of formation of the study design, taking into account the influence of the position of the researcher, the source of information on the price of MT, the selected population, the form of release (for drugs), conditions of medical care on the main clinical and economic indicators and on the subsequent interpretation of the results of HTA.

**Key words:** health technologies assessment, rare diseases, target, orphan drugs, pharmacoeconomics.

HEALTHCARE. 2020; 12: 63—72.

RESEARCH DESIGN IN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT RESEARCHERS. RESEARCH ON THE INFLUENCE OF THE TECHNOLOGICAL FACTOR AND EXTERNAL IMPACTS

I. N. Kozhanova

Оценка медицинских технологий — действенный инструмент принятия аргументированных решений при включении медицинской технологии (МТ) в бюджетное возмещение. Цена новых МТ может являться непреодолимым барьером для доступа пациентов к современной помощи. Тщательный отбор целевой популяции пациентов на основе клинико-экономических исследований позволит сконцентриро-

вать ресурсы для оптимального их использования.

Целью исследования являлось определение факторов, влияющих на результаты оценки медицинских технологий.

### Материал и методы

Анализ проведен на основе клинико (фармако)-экономических исследований (КЭИ, ФЭИ)



в Республике Беларусь в период с 2010 по 2021 г. Основными методами были анализ «стоимость болезни», «затраты/эффективность», «затраты/полезность». Затраты выражены в долларах США (\$) с учетом курсовых значений. Диапазоны представлены как максимальные и минимальные значения.

### Результаты и обсуждение

Анализ использования МТ при разных стадиях заболевания (острое течение, долговременная терапия при хроническом течении) и в разных условиях оказания помощи продемонстрировал неоднозначность результатов.

Исследование применения антиангинальных препаратов (КЭИ ранолозина — антиангинального лекарственного средства (ЛС), ингибитора позднего тока ионов натрия в клетки миокарда) показало, что доля финансовых средств, приходящаяся на ЛС при одной и той же патологии (ИБС, стенокардия) в разных условиях оказания помощи (стационарная при обострении и амбулаторная в период ремиссии) значительно различалась. В случае острого состояния (нестабильная стенокардия в условиях стационара) затраты на включение ранолозина в схемы терапии составили от 0,18 до 1,23% от «стоимости болезни». При хронической патологии (стабильная стенокардия — СтС) доля ранолозина составляет более 30% [1].

В случае острой коронарной патологии доля статинов в общей «стоимости болезни» составила от 0,3 до 1,88%. В случае СтС стоимость статинов оказывала значительное влияние на итоговую «стоимость болезни», составляя более 30% [2].

Анализ ведения пациентов с шизофренией на этапе купирующей терапии демонстрирует приоритетность экономического бремени собственно госпитализации над бременем ЛС. Доля прямых затрат на ЛС составляет от 0,21 до 19,01% (с максимумом 43% для высоких доз флупентиксола). Для рисперидона доля затрат на ЛС в общей «стоимости болезни» составила 6,73% (от 0,39 до 27,07%). Неудача стартовой терапии приводит к значительным финансовым потерям, увеличивая затраты на госпитализацию. В случае амбулаторной терапии (для этапа долечивающей и стабилизирующей, профилактической терапии) доля ЛС в общей «стоимости болезни» составляет 63,86% (от 6,15 до 91,45%). Для этапа профилактической

(поддерживающей) терапии доля ЛС составляет 70,75% (от 11,53 до 92,56%) [3].

Влияние условий оказания медицинской помощи на результаты оценки МТ продемонстрировал анализ применения антикоагулянтов у пациентов с тромбозом глубоких вен. В условиях стационарной помощи оральные антикоагулянты по совокупности затрат сравнимы с варфарином: прямые затраты для комбинаций эноксапарин натрия + варфарин — 401,18 \$, эноксапарин натрия + ривароксабан — 406,99 \$, эноксапарин натрия + дабигатран — 371,74 \$, ривароксабан — 409,31 \$ при сопоставимой эффективности. В случае продолжения амбулаторной терапии варфарин является доминирующей технологией с CER от 221 до 345 \$ по сравнению с дабигатраном этексилатом — CER 601,83 \$ и ривароксабаном 1350,6 \$ [4].

При анализе лечения шизофрении прямые затраты для этапа долечивающей и стабилизирующей терапии оценивали для таблетированных форм короткого действия и для пролонгированных форм ЛС. Доля ЛС в общей структуре затрат в этом случае составляет 70,75% (от 11,53 до 92,56%). При применении инъекционного рисперидона пролонгированного действия затраты на этапе долечивающей и стабилизирующей или профилактической терапии составили 95,89% (от 91,19 до 97,59%) [3].

При стабильном течении бронхиальной астмы (БА) при исследовании применения ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) оценивалась «стоимость болезни» и их комбинации с  $\beta_2$ -агонистами. Комбинация салметерол/флутиказон (аэрозольный ингалятор) требовала более высоких затрат по сравнению с аналогичным МНН в форме порошкового ингалятора — 596,23 и 324,98 \$ в год соответственно.

Анализ эффективности затрат при лечении ингибиторами 5- $\alpha$ -редуктазы показал, что без учета стоимости ЛС затраты на терапию дутастеридом составят 127,21 и 145,87 \$ для финастерида. С учетом стоимости ЛС затраты составят 426,37 \$ для финастерида и 670,87 \$ для дутастерида в год. По сравнению со стратегией «тщательного наблюдения» дополнительные затраты на 1 год лечения при применении дутастерида — 571,7 \$ в год, для финастерида — 288,1 \$. Проведенное исследование демонстрирует значение перспективы анализа: с точки зрения плательщика-государства стратегия назначения дутастерида предпочтительнее

финастерида в случае оплаты пациентом более дорогой и эффективной терапии самостоятельно. Государственная система здравоохранения получает экономию в отношении затрат на госпитальные услуги. С позиций плательщика-пациента стратегия выбора как дутастерида, так и финастерида являются высокозатратными [4, 5].

Влияние возраста пациентов на результаты анализа продемонстрировано в КЭИ монтелукаста при БА. КЭИ выполнено для двух возрастных категорий: детей 2—6 и 6—14 лет. В основном анализе «затраты/эффективность» (СЕА) у детей 2—6 лет ИГКС представлены суспензией будесонида, монтелукаст — таблетки жевательные 4 мг. В СЕА у детей 6—14 лет ИГКС представлены флутиказоном, монтелукаст — таблетки жевательные 5 мг. У детей 2—6 лет с БА легкой степени тяжести приоритетной тактикой по сравнению с использованием суспензии будесонида или отсутствием базисной терапии является использование перорального монтелукаста (СЕР монтелукаст — 4,15 \$ на 1 день без приступов, обострений, использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия по сравнению с СЕР будесонид — 5,63 \$). У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, приоритетным ЛС является ИГКС (СЕР флутиказон — 1,47 \$ по сравнению с СЕР монтелукаст — 2,68 \$) [6].

КЭИ ИГКС включали оценку «стоимости болезни» при стабильном течении БА и при обострении с учетом различных источников информации о ценах. Исходя из розничных цен ЛС, актуальных на момент проведения исследования, доминирующей технологией в лечении БА стабильного течения в эквивалентных дозах в анализе минимизации затрат являлся салметерол/флутиказона дипропионат, порошковый ингалятор (С/ФДпор) 0,38 и 0,40 \$/сут для средних и высоких доз соответственно. Стоимость одних суток терапии ингаляционным порошком вилантерол/флутиказона фууроат (В/ФФпор) составила с учетом розничных цен 1,08 и 1,19 \$ для средних и высоких доз соответственно. Результаты остаются устойчивыми при учете цены тендерных закупок С/ФДпор — 0,29 и 0,31 \$ для средних и высоких доз соответственно. С учетом цен, указанных в качестве «заявленная цена» в Реестре ЛС Республики Беларусь, доминирующей технологией стано-

вится В/ФФпор со стоимостью суток терапии 0,98 и 1,31 \$ для средних и высоких доз соответственно по сравнению со стоимостью суток терапии для средних и высоких доз С/ФДпор — 1,34 и 1,93 \$ соответственно, а также средней дозой аэрозоля С/ФДаэроз — 1,15 \$. С учетом цен Республиканского формуляра для С/ФДаэроз и С/ФДпор доминирует С/ФДпор со стоимостью суток терапии 0,30 и 0,33 \$ по сравнению со стоимостью В/ФФпор — 0,98 и 1,31 \$ [7].

Сходное влияние цен из разных источников получено при исследовании антигипертензивной терапии (антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)): розничная стоимость ЛС на рынке (максимальная, минимальная и средняя цена), стоимость, заявленная в актуальном Республиканском формуляре Республики Беларусь; розничные цены по всем позициям на рынке, по национальным и импортным производителям. Сравнение АРА, включенных в Республиканский формуляр 2017 и 2018 гг. и не включенного телмисартана показало преимущество включенных: телмисартан — 0,368 \$, лозартан — 0,052 \$ (РФ, 2018) и 0,28 \$ (РФ, 2017), валсартан — 0,135 \$, кандесартан — 0,186 \$ (телмисартан дороже на 9—77%).

Учет цен телмисартана для тендерных закупок (0,176 \$) показал преимущество уже включенных в Республиканский формуляр лозартана (0,052 \$ (РФ, 2018) и 0,145 \$ (РФ, 2017) и валсартана (0,135 \$), но не кандесартана (0,186 \$ — дороже телмисартана на 5,6%) при сравнении средних цен. При учете минимальных цен доминируют ЛС, включенные в Формуляр (лозартан — 0,109 \$, валсартан — 0,083 \$, кандесартан — 0,036 \$; телмисартан дороже на 15—59%). При использовании максимальных цен телмисартан (0,274 \$) дешевле лозартана (0,285 \$) и кандесартана (0,347 \$) на 7,3 и 21% соответственно, но дороже валсартана (0,202 \$; на 25%).

Сравнение стоимости фармакотерапии телмисартаном в течение 1 сут с представителями АРА, продаваемыми национальными производителями, демонстрировало доминирование лозартана — 0,150 \$ (0,047—0,285 \$ — дешевле во всех ценовых категориях на 37—53%). Но телмисартан по предлагаемой цене (среднее значение 0,176 \$) дешевле ирбесартана (среднее значение 0,274 \$) на 13—45% и валсартана и кандесартана (0,223 и 0,217 \$) на 5—15%. Сравнение стоимости фармакотерапии

телмисартаном в течение одних суток с представителями АРА импортного производства (диапазон средних значений от 0,243 до 0,533 \$) демонстрирует доминирование телмисартана по большинству позиций (дешевле в ценовых категориях на 3,7—77%), за исключением кандесартана валсартана и лозартана с учетом минимальных расходов. Сравнение стоимости фармакотерапии телмисартаном в течение 1 сут с представителями АРА по всем позициям на рынке демонстрирует доминирование в большинстве случаев телмисартана (дешевле на 15—35%), с учетом максимальной цены — по всем позициям, за исключением лозартана и кандесартана, но не валсартана по средним и минимальным ценам [8].

Влияние источника цены на результаты оценки МТ можно проследить при КЭИ карипразина при шизофрении. При выполнении анализа «влияние на бюджет» для предварительно оцененной потенциальной популяции пациентов (от 477 до 4847 пациентов с шизофренией с негативной симптоматикой в год), нуждающихся в применении ЛС, были использованы розничная стоимость, заявленная цена Реестра ЛС, тендерная цена. В когорте 4847 пациентов в сравнении с рисперидоном (раствор для приема внутрь) в среднем экономия в год составит 472 164,28 \$ (от 26 089,38 до 918 239,14 \$) при стоимости карипразина 51,64 € за упаковку и 720 449,77\$ (от 274 374,86 до 1 166 524,63 \$) при стоимости карипразина 48,72 € за упаковку. В когорте 477 пациентов экономия в год составит 46 466,34 \$ (от 2 567,51 до 90 365,18 \$) при стоимости карипразина 51,64 € за упаковку и 70 900,47 \$ (от 27 001,60 до 114 799,30 \$) при стоимости карипразина 48,72 € за упаковку. В случае использования розничной цены карипразина результаты КЭИ противоположны и экономия отсутствует. Определенные экстра-затраты при применении карипразина по цене, предлагаемой в розницу, составят 1 378 476 \$ в год для когорты 4847 пациентов и 135 657,7 \$ для 447 пациентов [9].

Анализ бремени МТ в общей структуре затрат при анализе «стоимости болезни» позволяет определить стратегию дальнейшего выполнения процедуры оценки МТ, то есть выделение популяции, для которой оценка технологии имеет наибольшее значение (высокое экономическое бремя и необходимость принятия решения о значительных затратах).

Внедрение полноценной оценки МТ при формировании клинических протоколов и методов оказания медицинской помощи позволит более реалистично подойти к данным документам [11]. Проведенный анализ «стоимости болезни» для ИБС с учетом официальной популяции пациентов показал, что в случае оказания всем больным СтС медицинской помощи в объемах, предусмотренных национальными клиническими протоколами (для стоимости лечения СтС в течение 1 года в среднем 557,67 \$ (от 298,43 до 816,91\$)) в 2011 г., общие затраты на заболевание составили бы 30% от консолидированного бюджета здравоохранения (от 16 до 44%) или 62% от бюджета на медицинскую помощь (от 33 до 91%). Если предположить, что все пациенты с зарегистрированной СтС лечатся по протоколу, предусмотренному в случае наличия в анамнезе нефатального события (ОКС), то при стоимости годовой терапии 942,82 \$ (от 452,49 до 1433,14 \$) общие затраты составили бы 50% от консолидированного бюджета здравоохранения (от 24 до 77%) или 105% от бюджета на медицинскую помощь (от 50 до 160%) [1, 11—17].

По результатам анализа «стоимости болезни» затраты на СД 2-го типа составляют 12 590 956 \$ в год с возможным диапазоном колебаний от 2 343 093 до 27 466 253 \$, что составляет от 0,42 до 4,88%, в среднем — 2,24% от консолидированного бюджета здравоохранения или от 0,87 до 10,22% (в среднем — 4,68%) от бюджета на медицинскую помощь [2].

В рамках проведения фармакоэкономического анализа применения ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы у пациентов с ДГПЖ обзор имеющихся литературных источников указывает на значительное экономическое бремя расходов на госпитализацию пациентов по поводу острой задержки мочи и необходимости в хирургическом лечении. При сопоставлении результатов, полученных в исследованиях западных стран, с белорусскими, расхождение установлено по стоимости оказания медицинских услуг, которые значительно превышают стоимость аналогичных услуг в республике. Выборочно мы указали на три процедуры, вносящие, с нашей точки зрения, существенный вклад в вышеуказанные несоответствия: стоимость осмотра уролога в США более чем в 9 раз превышает аналогичную процедуру в республике (47,9 \$ vs 5 \$), выполнение трансуретральной резекции

предстательной железы — в 5 раз (793 \$ vs 159 \$), а стоимость 1 сут госпитализации без оперативных вмешательств и анестезии — в 364 раза (4809 \$ vs 13,2 \$). Высокая стоимость госпитальных услуг и труда медицинского персонала в западных странах позволяют экономически обосновать применение дорогостоящих методов лечения в амбулаторных условиях. Выбор в качестве конечных точек событий, требующих стационарного лечения, не является оптимальным при проведении оценки МТ в странах с невысокой (относительно) стоимостью медицинских услуг ввиду невысокого вклада (в денежном выражении) госпитальных затрат по сравнению со стоимостью лекарственной терапии. Для внедрения новых МТ — дорогостоящих инновационных препаратов на фармацевтический рынок Республики Беларусь (как государства с переходной экономикой), требуется комплексный подход с интеграцией нескольких экономических анализов [4, 5].

Пример исследования применения ботулотоксина А у пациентов с постинсультной спастичностью продемонстрировал особенности выполнения процедуры оценки МТ для технологии, которая не приводит к излечению от заболевания или достижению значительной социальной выгоды. Проведена оценка «стоимости болезни» при поздней реабилитации постинсультных пациентов с развившейся спастичностью. При проведении анализа «влияния на бюджет» определены дополнительные затраты при включении препарата ботулотоксина в схемы реабилитации пациентов. В среднем для 1 пациента за цикл реабилитации в стационаре они составят 962,03\$ (от 929,74 до 1 016,59 \$). КЭИ проводилось в рамках национального клинического испытания, что позволило накопить данные о качестве жизни пациентов и, соответственно, выполнить анализ «затраты/полезность» с определением ICUR (19 130,32 и 17 839,82 \$ для применения ботулотоксина по сравнению с баклофеном и толперизоном соответственно). То есть рассчитанные инкрементальные коэффициенты оказались выше, чем пороговое значение (ПГП), рекомендованное ВОЗ — трехкратный ВВП на человека в год (13 923,79 \$). При включении не прямых затрат общие затраты на терапию (стационарную и амбулаторную) для схемы с ботулотоксином А превышают затраты на стандартную схему терапии (на 59,01—79,06 \$ в месяц

для 1 пациента в зависимости от вида миорелаксанта). ICUR коэффициент (10 082,36 и 7 535,88 \$ для применения ботулотоксина по сравнению с баклофеном и толперизоном соответственно) становится меньше ПГП, что говорит о приемлемости применения МТ. С позиции системы здравоохранения (учитываются только возмещаемые системой прямые медицинские затраты) применение препарата ботулотоксина А фармакоэкономически неприемлемо (ICUR больше трехкратного ВВП/человека в год: 17 839,82—19 130,32 \$). С позиции же общества в целом, с учетом прямых и не прямых затрат, (потери ВВП из-за отсутствия на работе трудоспособного лица, сопровождающего пациента, и транспортные расходы на посещение поликлиники) ICUR становится ниже порогового значения (7 535,88—10 082,36 \$), что свидетельствует о фармакоэкономической приемлемости, с точки зрения ВОЗ, применения МТ.

Учитывая чувствительность результатов проведенного анализа к включению в модель ведения пациента не прямых затрат, можно сформулировать ряд дополнительных, помимо клинических (пациенты с высоким реабилитационным потенциалом, непереносимость миорелаксантов, трудоспособный возраст, дистальная форма постинсультной спастичности) рекомендаций для отбора пациентов для применения МТ: ситуации, в которых необходимо предотвратить высокие не прямые затраты (проживание далеко от организаций, оказывающих медицинскую помощь, недоступность специалистов, которые в силу квалификации могут назначать и контролировать применение миорелаксантов, невозможность (по любым причинам) применения миорелаксантов) [18]. Проведенный анализ демонстрирует высокие, относительно возможностей системы здравоохранения, затраты на применение препарата ботулотоксина А, что объясняется низкой стоимостью труда медицинского персонала, низкой стоимостью койко-дня и относительно высокой стоимостью ЛС. Это является препятствием для внедрения новых высокоэффективных паллиативных технологий, так как в большинстве случаев пациенты уже нетрудоспособны и/или находятся на инвалидности, что препятствует включению не прямых затрат в процедуру оценки МТ и снижает вероятность достижения положительных значений фармакоэкономических коэффициентов.



Эволюционное развитие медицинской науки привело к росту количества дорогостоящих МТ для преимущественно неинфекционных заболеваний, которые ранее не лечились или лечились неэффективно. Примером заболевания с развитием прорывных технологий является гемофилия А (ГА). Принципиально выделяются несколько ЛС, используемых в лечении (профилактика и купирование эпизодов кровотечения) пациентов с ГА: FVIII, препараты шунтирующего действия (антиингибиторный коагуляционный комплекс, эптаког-альфа), эмицизумаб. Анализ «стоимости болезни» показал, что ЛС вносят значительный вклад в общее бремя заболевания, увеличиваясь с возрастом, что объясняется введением коагуляционных факторов свертывания крови (КФСК) и других препаратов (антиингибиторный коагулянтный комплекс, эптаког-альфа) в соответствии с весом.

При купировании кровотечений при ГА без ингибиторов доля FVIII для детей (30 кг) составит 65% в общей структуре затрат. Для взрослых (70 кг) — 82,7%. Доля затрат на ЛС при лечении кровотечения увеличивается и составляет для детей (30 кг) 97,9 и 90,7%, а для взрослых (70 кг) — 99,1 и 95,8% для ЛС антиингибиторный коагулянтный комплекс и эптаког-альфа соответственно. Абсолютное значение прямых медицинских затрат на купирование кровотечения с учетом госпитализации составит для детей: FVIII — 1 048,89 \$, антиингибиторный коагулянтный комплекс — 16 892,63 \$, эптаког-альфа — 3 893,39 \$, для взрослых — 2 081,28, 38 935,30 и 8 687,86 \$ соответственно. В возрастной перспективе (2—20 лет, масса тела 12—70 кг) профилактические дозы для FVIII — от 10 417 до 39 065 \$ в год; эмицизумаб для 20-летнего пациента — 522 019 \$, для ребенка (30 кг) — 223 722 \$ в год.

КЭИ ибрутиниба у пациентов с мантийноклеточной лимфомой (МКЛ), хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), бозутиниба у пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме хроническим миелоидным лейкозом (Ph+ХМЛ), алектиниба у пациентов с ALK-позитивным раком легкого (РЛ) продемонстрировало особенности и необходимость дифференцированного подхода к целевым ЛС, как представителям имиджевых технологий, при выполнении процедуры оценки МТ и экспертной оценке для включения в бюджетное финансирование. Основное экономическое бремя иб-

рутиниба при ХЛЛ и МКЛ обусловлено его клинической эффективностью и режимом применения (до прогрессирования или непереносимой токсичности), что в итоге приводит к значительному экономическому бремени, которое отражается основными фармакоэкономическими показателями. Затраты на 1 мес лечения ибрутинибом пациентов с МКЛ (рецидив или рефрактерность) составят 12 089,05 \$, ХЛЛ — 9 066,74 \$. Прямые медицинские затраты на применение бозутиниба у пациентов с Ph+ХМЛ составят от 29 165,42 до 36 256,77 \$ в год. Затраты на применение нилотиниба по тому же показанию составляют от 29 885,91 до 39 843,27 \$.

Согласно инструкции по применению ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) при лечении пациентов с РЛ (с учетом заявленной цены), стоимость 1 мес лечения минимальна при назначении церитиниба (450 мг/сут) — 2 790,16 \$; максимальная — при назначении алектиниба (1200 мг/сут) — 5 347,72 \$; с учетом тендерной цены: максимальная стоимость 1 мес лечения будет в случае применения бригаитиниба (180 мг/сут) — 4 588,17 \$, минимальная — в случае применения алектиниба (1200 мг/сут) — 2 776,09 \$.

Во всех случаях представленной целевой терапии высокая стоимость объясняется ее эффективностью. Так как ЛС назначаются до прогрессирования заболевания или до появления нежелательных эффектов, то стоимость года сохраненной жизни будет равняться стоимости годовой терапии, а общее бремя заболевания будет увеличиваться по мере роста эффективности препаратов.

### Заключение

Таким образом, на основании проведенного анализа можно сделать вывод, что выбор:

— стадии заболевания (при планировании процедуры оценки МТ может оказать значительное влияние на представление о «ценности» и «значимости» МТ для лиц, принимающих управленческие решения. Так, если экономическое бремя МТ занимает около 1—2% в общих затратах, то потребность в процедуре оценки МТ может рассматриваться как излишняя, учитывая относительную мизерность дополнительных затрат, которые возможно принесут пациенту пользу (согласно факту регистрации в национальной системе здравоохранения по

соответствующим показаниям). В случае доли МТ 20—30% и более в общих затратах процедура оценки МТ представляется обязательной для исследования соотношения декларируемой эффективности и фактических затрат ввиду их относительной значительности);

— условий оказания медицинской помощи (стационарные или амбулаторные) и позиции исследования для МТ может демонстрировать разные результаты в отношении определения доминирующей технологии. МТ, доминирующая на стационарном этапе и выгодная для стационарной организации здравоохранения (новый оральная антикоагулянт по сравнению с подбором варфарина на фоне низкомолекулярных гепаринов; ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы в случае оплаты пациентом), оказывается невыгодной в условиях оказания амбулаторной помощи, в том числе с позиции государства в случае льготных категорий населения;

— формы выпуска для ЛС (приводит к различиям в результатах оценки МТ, демонстрируя различия в оценке бремени технологии уже на этапе анализа «стоимости болезни» для обычных и пролонгированных форм выпуска ЛС при лечении шизофрении; аэрозольного и порошкового ингаляторов с одним и тем же МНН (комбинация салметерол/флутиказона дипропионат) при лечении БА);

— возраста целевой популяции для применения МТ (применение МТ у детей разного возраста, вследствие разных навыков пользования устройствами, приводит к доминированию разных МТ: в случае БА у детей до 6 лет — небулайзерная терапия, старше 6 лет — применение дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов);

— источника информации о цене технологии (в случае множественности источников информации может привести к доминированию разных технологий: доминирование ЛС салметерол/флутиказона дипропионат, порошковый ингалятор у пациентов с БА с учетом розничных цен и вилантерол/флутиказона фууроат с учетом цен, указанных в качестве «заявленная цена» в Реестре ЛС. Отсутствие доминирования кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией в случае учета тендерной цены и его преимущество при учете цены Республиканского формуляра; доминирование телмисартана при учете розничных цен всех производителей на рынке. При выполнении расче-

тов клинико-экономические преимущества антипсихотика карипразина отсутствовали при учете розничных цен и присутствовали при использовании тендерной цены государственных закупок).

Анализ «стоимости болезни» позволяет более аргументированно подойти к определению стратегии дальнейшего выполнения процедуры оценки МТ, то есть выделению целевой популяции, для которой оценка технологии имеет наибольшее значение (высокое экономическое бремя и необходимость принятия решения о значительных затратах).

Внедрение полноценной процедуры оценки МТ при формировании клинических протоколов и методов оказания медицинской помощи позволит более реалистично подойти к данным документам, так как перенос международных подходов в условиях конкретной системы здравоохранения может являться лимитированным по экономическим причинам (общие затраты на реализацию клинического протокола для одной нозологии (например, стабильная стенокардия) могут составить до 50% от консолидированного бюджета здравоохранения (от 24 до 77%) или 105% — от бюджета на медицинскую помощь (от 50 до 160%) в случае моделирования целевой популяции согласно опубликованной статистике. При использовании регистра цифры более реалистичны, но не менее значительны: от 0,42 до 4,88%, в среднем — 2,24% от консолидированного бюджета здравоохранения или от 0,87 до 10,22%, в среднем — 4,68% от бюджета на медицинскую помощь для СД 2-го типа). Несоответствие результатов международных КЭИ и порогов приемлемости применения МТ может объясняться, в том числе, несоответствием оплаты труда медицинских работников и стоимости койко-дня при госпитализации. Высокие значения этих параметров способствуют принятию МТ, которые позволяют избежать именно этих затрат (дорогие амбулаторные технологии, например, применение ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы у пациентов с ДГПЖ вместо потенциального хирургического вмешательства).

Отдельного внимания требует методология исследования и экспертизы особых видов МТ.

Паллиативные технологии определяются как МТ для паллиативной медицинской помощи. Это особый вид медицинской помощи пациентам с активными проявлениями прогрессирующих

заболеваний в терминальных стадиях развития с неблагоприятным прогнозом для жизни, целью которой является обеспечение наилучшего качества жизни. Оказание паллиативной помощи не может принести значимых экономических выгод (например, восстановление или сохранение трудоспособности), которые чаще всего позволяют обосновать клиничко-экономические перспективы МТ. Соответственно, выделение особого вида — паллиативных МТ, с определением отдельных принципов выбора, интерпретации и экспертизы результатов процедуры оценки МТ, является целесообразным.

Выход на рынок и широкое внедрение в медицинские практики ЛС для лечения редких заболеваний и таргетные ЛС требуют разработки отдельных механизмов оценки и экспертизы МТ, так как по критериям приемлемости МТ для стандартных (распространенных) заболеваний вхождение данного вида технологий в систему возмещения маловероятно.

ГА — представитель редкого заболевания. По состоянию Республиканского регистра больных гемофилией частота встречаемости гемофилии в Республике Беларусь составляет 0,51 случая на 10 000 населения, что соответствует диапазону редкого заболевания в национальном законодательстве [19]. Фармакотерапия пациентов с ГА (пожизненное назначение ЛС) требует высоких затрат, которые увеличиваются с возрастом (являются производной от массы пациента) и могут у взрослых составлять для профилактического применения до 39 000 \$ в год на одного пациента (без учета острых состояний). В то же время, лечение гемофилии гарантируется для всех пациентов из бюджета [20, 21], что позволяет рассматривать лечение данного заболевания в качестве эталонной МТ для сравнительного анализа затрат при обсуждении порогов приемлемости вхождения в бюджетное финансирование для орфанных технологий.

Таргетная терапия — относительно новое и динамично развивающееся направление в медицине и вызов для выполнения оценки МТ. Таргетная терапия, как правило, представлена дорогостоящими технологиями для лечения онкологических, гематологических и других заболеваний. Следует отметить, что если понятие «редкая болезнь» и «орфанное» ЛС определены достаточно четко (менее 1 случая на 10 000 человек), то понятие «таргетного» ЛС

более или менее определено для онкологических пациентов, а для других областей медицины (ревматология, пульмонология) является достаточно неопределенным. В итоге о таргетных ЛС можно говорить как об «имиджевых» технологиях (сюда же может быть отнесена, например, трансплантология), то есть технологиях, отражающих цивилизационный уровень развития системы здравоохранения.

Проведенные исследования демонстрируют высокие, относительно возможностей системы здравоохранения Республики Беларусь, затраты на применение паллиативных технологий (препарат ботулотоксина А у пациентов с постинсультной спастичностью), орфанных технологий (профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А), имиджевых технологий (таргетная терапия — бозутиниб, нилотиниб, алектиниб, ибрутиниб).

На основе проведенных исследований можно сделать вывод о влиянии на основные клиничко-экономические показатели и на последующую интерпретацию результатов оценки МТ характеристики патологии (распространенность, перспектива коррекции, возраст пациентов, стадийность заболевания, условия оказания медицинской помощи); характеристики МТ (стоимость и источники затрат, техническая характеристика (для ЛС форма выпуска, способ введения), показания для применения, исход применения); возможности бюджета и наличие формализованного порога готовности платить с выделением особых МТ с отдельной процедурой одобрения. С учетом особенностей заболеваний целесообразно выделение оригинальных и неоригинальных МТ для стандартных (распространенных) заболеваний, орфанных, паллиативных, имиджевых МТ для дифференцированного подхода к выбору методов исследования и экспертизы. Для трех последних возможно использование прецедентного подхода, при котором сравнение проводится не в рамках изучаемой нозологии, а с похожими и уже имеющими финансирование заболеваниями для обеспечения справедливого распределения ресурсов системы здравоохранения.

**Контактная информация:**

Кожанова Ирина Николаевна — к. м. н., доцент.  
РНПЦ медицинских технологий, информатизации,  
управления и экономики здравоохранения.  
Ул. П. Бровки, 7-А, 220013, г. Минск.  
Сл. тел. +375 29 687-04-01.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Клинико-экономическая оценка применения ранолазина в системе здравоохранения Республики Беларусь. *Кардиология в Беларуси*. 2019; 11(3): 475—93. [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Sachek M. M. Clinical and economic assessment of the use of ranolazine in the health care system of the Republic of Belarus. *Kardiologiya v Belarusi*. 2019; 11(3): 475—93. (in Russian)]
2. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Экономическая оценка рациональности применения статинов в условиях здравоохранения Республики Беларусь. *Русский медицинский журнал*. 2014; 12: 910—91. [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Gavrilenko L. N., Sachek M. M. Economic assessment of the rationality of the use of statins in the health care environment of the Republic of Belarus. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014; 12: 910—91. (in Russian)]
3. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Клинико-экономический анализ пролонгированных атипичных антипсихотиков у пациентов с шизофренией в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2017; 4: 559—74. [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Sachek M. M. Clinical and economic analysis of prolonged atypical antipsychotics in patients with schizophrenia in the health care system of the Republic of Belarus. *Psihiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2017; 4: 559—74. (in Russian)]
4. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения оральных антикоагулянтов у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. *Здравоохранение*. 2017; 5: 16—25. [Romanova I. S., Kozhanova I. N., Gavrilenko L. N., Sachek M. M. Pharmacoeconomic evaluation of the use of oral anticoagulants in patients with deep vein thrombosis of the lower extremities. *Zdravookhranenie*. 2017; 5: 16—25. (in Russian)]
5. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н. Применение ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Рецепт*. 2011; 3: 79—89. [Romanova I. S., Kozhanova I. N., Gavrilenko L. N. The use of 5- $\alpha$ -reductase inhibitors in patients with benign prostatic hyperplasia. *Recept*. 2011; 3: 79—89. (in Russian)]
6. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н. Фармакоэкономическая оценка препаратов дутастерид и финастерид у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Медицинские новости*. 2011; 8: 47—54. [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Gavrilenko L. N. Pharmacoeconomic evaluation of dutasteride and finasteride drugs in patients with benign prostatic hyperplasia. *Medicinskie novosti*. 2011; 8: 47—54. (in Russian)]
7. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Анализ «затраты-эффективность» применения монтелукаста у детей больных бронхиальной астмой в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. *Педиатрическая фармакология (Россия)*. 2012; 5: 8—14. [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Gavrilenko L. N., Sachek M. M. Analysis of the cost-effectiveness of the use of montelukast in children with bronchial asthma in the health care system of the Republic of Belarus. *Pediatricheskaya farmakologiya (Rossiya)*. 2012; 5: 8—14. (in Russian)]
8. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства вилантерол/флутиказона фуроат при лечении пациентов с бронхиальной астмой в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. *Рецепт*. 2019; 22(2): 178—192. [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Sachek M. M. Pharmacoeconomic evaluation of the use of the drug vilanterol/fluticasone furoate in the treatment of patients with bronchial asthma in the health care system of the Republic of Belarus. *Recept*. 2019; 22(2): 178—192. (in Russian)]
9. Кожанова И. Н., Романова И. С. Фармакоэкономическая эффективность применения телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология в Беларуси*. 2018; 3: 407—19. [Kozhanova I. N., Romanova I. S. Pharmacoeconomic efficacy of telmisartan in patients with arterial hypertension. *Kardiologiya v Belarusi*. 2018; 3: 407—19. (in Russian)]
10. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства Реагила (карипразин) для лечения пациентов, страдающих шизофренией с негативными симптомами. *Психиатрия. Психотерапия и клиническая психология*. 2020; 11(3): 617—31. [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Sachek M. M. Pharmacoeconomic evaluation of the use of the drug Reagila (cariprazine) for the treatment of patients with schizophrenia with negative symptoms. *Psihiatriya. Psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2020; 11(3): 617—31. (in Russian)]
11. Пиневич Д. Л., Предко Н. М., Рудкова Е. Ю. и др. Оценка использования лекарственных средств с применением фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов в кардиологических отделениях 10-й ГКБ г. Минска. *Лечебное дело*. 2009; 1: 26—36. [Pinevich D. L., Predko N. M., Rudkova E. Yu. i dr. Assessment of the use of drugs with the use of pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic analyzes in cardiology departments of the 10th City Clinical Hospital of Minsk. *Lechebnoe delo*. 2009; 1: 26—36. (in Russian)]
12. Романова И. С., Кожанова И. Н., Сачек М. М. Клинико-экономическая оценка препаратов различных терапевтических групп при хронических формах ИБС. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2016; 2: 35—40. [Romanova I. S., Kozhanova I. N., Sachek M. M. Clinical and economic assessment of drugs of various therapeutic groups for chronic forms of coronary artery disease. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2016; 2: 35—40. (in Russian)]
13. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения Тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Здравоохранение*. 2016; 1: 39—45. [Romanova I. S., Kozhanova I. N., Gavrilenko L. N., Sachek M. M. Pharmacoeconomic evaluation of the use of Thiotriazoline in patients with coronary heart disease. *Zdravookhranenie*. 2016; 1: 39—45 (in Russian)]
14. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Клиническая эффективность и экономическая оценка применения розувастатина при гиперлипидемии. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015; 4(16): 83—91. [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Gavrilenko L. N., Sachek M. M. Clinical effectiveness and economic evaluation of the use of rosuvastatin in hyperlipidemia. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorovye*. 2015; 4(16): 83—91. (in Russian)]



Romanova I. S., Gavrilenko L. N., Sachek M. M. *Clinical efficacy and economic evaluation of the use of rosuvastatin in hyperlipidemia. Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'е.* 2015; 4(16): 83—91. (in Russian)]

15. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения розувастатина (Мертенил) в условиях здравоохранения Республики Беларусь. *Медицинские новости.* 2014; 7: 54—8 [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Sachek M. M. *Pharmacoeconomic assessment of the use of rosuvastatin (Mertenil) in the health care environment of the Republic of Belarus. Meditsinskiye novosti.* 2014; 7: 54—8. (in Russian)]

16. Романова И. С., Кожанова И. Н., Сачек М. М. Клиническая эффективность и экономическая оценка применения розувастатина при гиперлипидемии. *Медицинские новости.* 2014; 6: 53—6. [Clinical efficacy and economic evaluation of the use of rosuvastatin in hyperlipidemia. *Meditsinskiye novosti.* 2014; 6: 53—6. (in Russian)]

17. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н. и др. Фармакоэкономическое обоснование применения ивабрадина (Кораксан). *Здравоохранение.* 2013; 7: 39. [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Gavrilenko L. N. i dr. *Pharmacoeconomic rationale for the use of ivabradine (Coraksan). Zdravookhranenie.* 2013; 7: 39. (in Russian)]

18. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Фармакоэкономический анализ применения фиксированной комбинации линаглиптин/метформин

в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Здравоохранение.* 2015; 6: 21—7. [Kozhanova I. N., Romanova I. S., Gavrilenko L. N., Sachek M. M. *Pharmacoeconomic analysis of the use of a fixed combination of linagliptin/metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Zdravookhranenie.* 2015; 6: 21—7. (in Russian)]

19. Лихачев С. А., Рушкевич Ю. Н., Забродец Г. В. и др. Метод комплексной медицинской реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью верхней конечности. Инструкция по применению от 27.11.2015 № 125-1115. [Lihachev S. A., Rushkevich Yu. N., Zabrodec G. V. i dr. *Method of complex medical rehabilitation of patients with post-stroke spasticity of the upper limb. Instrukciya po primeneniyu ot 27.11.2015 № 125-1115.* (in Russian)]

20. О здравоохранении. Закон Республики Беларусь от 21 октября 2016 г. № 433-З. [On health care. Law of the Republic of Belarus. 21 October 2016. № 433-Z. (in Russian)]

21. О мерах по совершенствованию медицинского обеспечения больных гемофилией в Республике Беларусь. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.10.2005 № 612. [On measures to improve medical provision of patients with hemophilia in the Republic of Belarus. Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 20.10.2005 № 612. (in Russian)]

Поступила 16.11.2021.

Принята к печати 17.11.2021.

## Читайте в следующих номерах:

### Клиническая медицина

- ✓ Лаптев А. Н. и соавт. Патогенез бронхоэктатической болезни

### Лекции и обзоры

- ✓ Абаев Ю. К. Медикализация жизни
- ✓ Коновалова О. В. и соавт. Сахарный диабет как фактор возникновения и прогрессирования фибрилляции предсердий

### Обмен опытом

- ✓ Скрипленок Т. Н. и соавт. Обеспеченность витамином Д в диадах «Мать—дитя» при сахарном диабете 1 типа
- ✓ Лазовцева О. Д. и соавт. Анализ оценки ведения синдрома поликистозных яичников и особенности выбора комбинированного орального контрацептива



И. С. АБЕЛЬСКАЯ, Э. Е. МАЛЕВИЧ

## ОСНОВНЫЕ ВЕХИ ЖИЗНЕННОГО ПУТИ И НАУЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АКАДЕМИКА А. Н. МИХАЙЛОВА (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Республиканский клинический медицинский центр  
Управления делами Президента Республики Беларусь, Минск, Беларусь,  
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Анатолий Николаевич Михайлов, белорус, родился 3 ноября 1936 г. в д. Индыково Витебского р-на, Витебской области, в 1955 г. окончил с золотой медалью 29-ю СШ г. Витебска, в 1961 г. — Витебский государственный медицинский институт; доктор медицинских наук с 1976 г., профессор с 1980 г., член-корреспондент с 1996 г., действительный член (академик) Национальной академии наук Беларуси с 2003 г.

С 1976 г. по настоящее время — зав. кафедрой лучевой диагностики БелМАПО.

*Первой вехой* в жизни академика было завершение средней школы. За отличные успехи и примерное поведение был награжден Почетной грамотой и золотой медалью.

*Второй важной вехой* для А. Н. Михайлова была учеба в Витебском медицинском институте (1955—1961) (ныне Витебский государственный

медицинский университет (ВГМИ)). Во время учебы уделял большое внимание общественной работе: являлся членом комитета комсомола, старостой группы.

Три года подряд (1956—1958) был командиром студенческого отряда, который выезжал в Казахстан на уборку целинного урожая. Работал вначале на соломокопнителе, потом помощником тракториста и комбайнера, а последний год — комбайнером. Дважды награжден медалью «За освоение целинных земель» и ежегодно — почетными грамотами Правительства Казахстана.

После окончания ВГМИ работал заместителем главного врача по санитарно-эпидемиологической работе Ивановского района Брестской области; с сентября 1962 г. по сентябрь 1966 г. — врачом-рентгенологом отделенческой больницы ст. Гомель Белорусской железной дороги.

Работая врачом-рентгенологом, на протяжении 5 лет в вечернее и ночное время подрабатывал на станции скорой помощи, где приобрел большой опыт по оказанию экстренной медицинской помощи.

С 1966 по 1969 г. А. Н. Михайлов учился в аспирантуре на кафедре рентгенологии в БелГИУВ. С 1969 по 1971 г. — ассистент кафедры рентгенологии БелГИУВ, в 1971—1974 гг. — младший научный сотрудник, с ноября 1974 г. — доцент кафедры рентгенологии БелГИУВ.



Заведующим кафедрой рентгенологии (ныне лучевой диагностики) он стал с 1 марта 1976 г. и остается им по настоящее время.

Сотрудники кафедры рентгенологии сыграли значительную роль в формировании А. Н. Михайлова как ученого. Но самым главным учителем была, конечно, заслуженный деятель науки, доктор медицинских наук, профессор Б.М.Сосина — выдающийся ученый, педагог, клиницист.

*Третьей важнейшей вехой* в научной деятельности явилось завершение в 1972 г. докторской диссертации на тему «Рентгенологическая характеристика дисфункции кишечника в эксперименте и толстой кишки у человека в ранние сроки после различных хирургических вмешательств и ее коррекция», которую А. Н. Михайлов успешно защитил в мае 1974 г.

в Московском научно-исследовательском рентгено-радиологическом институте (ныне Российский научный центр рентгенорадиологии) по двум специальностям: 14.00.19 — медицинская радиология и рентгенология и 14.00.27 — хирургия.

Заметный вклад в медицину внесли исследования А. Н. Михайлова в области изучения функций желудочно-кишечного тракта. При анализе обширного экспериментального и клинического материала, полученного с помощью современных средств медицинской визуализации, они выявили важные закономерности развития функциональных расстройств пищеварительного тракта. А. Н. Михайлов сформулировал новую концепцию развития дискинезий кишечника, на основании чего были предложены и внедрены в практику способы лекарственной коррекции нарушений функций пищеварительного аппарата.

А. Н. Михайлов провел фундаментальные исследования желудочно-кишечного тракта при воздействии холинолитических и холиномиметических лекарственных веществ в эксперименте и в клинике. Разработаны новые способы релаксационной дуоденографии, позволяющие даже в амбулаторных условиях рентгенологически диагностировать воспалительные и опухолевые заболевания гепато-панкреатодуоденальной зоны брюшной полости, не прибегая к дорогостоящим видам исследования.

А. Н. Михайлов и его ученики разработали новый способ определения функционального состояния желудочно-кишечного тракта (а. с. СССР № 1292736), использование которого позволяет сократить время исследования с 6—12 до 1,5 ч и снизить лучевую нагрузку на пациента. Разработан и внедрен в практику здравоохранения оригинальный способ рентгенодиагностики дискинезий толстой кишки, который повышает качество диагностики, ускоряет процесс исследования в 3—5 раз и позволяет значительно экономить финансовые средства (а. с. СССР № 1266524).

Впервые в мировой практике был разработан и запатентован оригинальный способ рентгенологической диагностики дискинезий тонкой кишки, который позволил гастроэнтерологам внести коррективы в лечение функциональных кишечных расстройств (патент СССР № 1266524).

А. Н. Михайлов и его ученики разработали и внедрили в практику способ купирования кишечной колики (а. с. СССР № 1694111). По сравнению с известными подходами предложенный способ обладает многими преимуществами, а именно: быстротой наступления эффекта, отсутствием противопоказаний и необходимости применения дорогостоящих медикаментов.

В соавторстве с Е. В. Ильяшевич разработан и внедрен в практику способ прогнозирования течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (а. с. СССР № 1718827).

Значительный вклад академик А. Н. Михайлов и его ученики сделали в лучевую визуализацию патологически измененной толстой кишки, а именно: разработали и внедрили в практику способ дифференциальной диагностики неспецифического язвенного колита и хронического колита (а. с. СССР № 1777828), способ определения распространенности поражения стенки толстой кишки при хроническом колите (патент ВУ № 6332), способ определения морфологических нарушений поверхностных структур стенки толстой кишки при колитах (патент ВУ № 6334),

Результаты исследований А. Н. Михайлова легли в основу новых диагностических экспертных систем в лучевой диагностике заболеваний пищеварительного тракта, не имеющих мировых аналогов и обладающих полной патентной чистотой (патенты ВУ № 6332, 6333, 6334, 6335, 6336). Под руководством А. Н. Михайлова разработана методика прогнозирования развития осложнений в первые дни после оперативных вмешательств на органах брюшной полости (а. с. СССР № 1718827).

По инициативе А. Н. Михайлова впервые начаты исследования по рентгенопланиметрии в остеологии и доказаны возможности использования этого метода в изучении механизмов развития дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике и крупных суставах с применением современных средств лучевой визуализации, изучены статика и биомеханика позвоночника в норме и при его дегенеративно-дистрофических заболеваниях. Доказано, что раннюю диагностику этих заболеваний можно осуществить только при функциональной (динамической) спондилографии. Разработаны и внедрены в практику новые способы диагностики этих заболеваний (патенты ВУ № 1207, 4206, 6208, 10072, 12307, 12308, 13443, 17906, 18206, 19031 и др.).

В соавторстве с Т. Н. Лукьяненко разработаны новые клиничко-рентгенологические способы диагностики II—IV стадий остеохондроза шейного отдела позвоночника, которые дают возможность более точно определить II, III и IV стадии остеохондроза (патенты ВУ № 21478, 22370).

С использованием планиметрии межпозвоночного диска при функциональных пробах изучена его амортизационная функция и установлен индекс амортизации,

характеризующий стадию хондроза и стадию остеохондроза (Инструкция по применению № 058—0620, утверждена Минздравом Республики Беларусь 26.08.2020).

Разработаны алгоритмы выбора лучевых методов диагностики в пульмонологии и урологии, основополагающими принципами которых стали точная диагностика, наименьший радиационный риск и минимальная стоимость исследования.

Большое внимание А. Н. Михайлов уделяет и сердечно-сосудистой системе, им и его учениками разрабатываются новые технологии в ангиологии (патенты ВУ № 4425, 4680, 4712, 12928, 13443 и др.). За разработку и внедрение в практику сосудистой хирургии новых методов диагностики и лечения А. Н. Михайлов и соавт. были удостоены Государственной премии Республики Беларусь (1992).

Лауреат Государственной премии — это профессионал высочайшего класса. Государственные премии получают самые достойные. Ими отмечается не разовый подвиг. Сама жизнь таких людей — подвиг (А. Г. Лукашенко, 2003). Получение звания лауреата Государственной премии — это *четвертая важнейшая веха* научной деятельности А. Н. Михайлова.

Таким образом, научные работы А. Н. Михайлова охватывают важнейшие проблемы медицины: изучение развития болезней человека, их профилактика и диагностика, эффективное использование средств лучевой визуализации для обнаружения заболеваний внутренних органов и скелета, разработка проблем лекарственной коррекции нарушенных функций организма.

А. Н. Михайлов создал белорусскую научную школу специалистов в важнейшей области медицины — медицинской визуализации. Совет директоров Американского биографического института избрал его почетным членом Правления, он вошел в число 500 мировых лидеров «как наиболее выдающийся ученый и общественный деятель, чьи профессиональные достижения будут служить будущим поколениям».

*Пятой вехой* для А. Н. Михайлова стало международное признание — в 1997 г. за достижения в науке и преподавании он награжден медалью «Золотая звезда» Международным Биографическим центром (Кембридж, Англия). В 2005 г. Совет управляющих Биографического института признал А. Н. Михайлова «Великим мыслителем XXI века» за значительные достижения и мастерство в медицинской визуализации (диагностической радиологии).

За 55 лет научной деятельности А. Н. Михайлов опубликовал 850 научных работ, в том числе 43 монографии; получил 50 патентов и авторских свидетельств на изобретения и более 160 удостоверений на рационализаторские предложения; подготовил более 100 клинических ординаторов и 63 аспиранта, из них 52 человека стали кандидатами и докторами медицинских наук.

В 1995 г. А. Н. Михайлов был избран академиком Белорусской инженерной академии, в 1996 г. — членом-корреспондентом, в 2003 г. — академиком Национальной академии наук Беларуси — это *завершающая веха* научной деятельности академика А. Н. Михайлова. Он член ассоциации радиологов Европы, член редакционных коллегий многих отечественных и зарубежных журналов.

В 85 лет академик А. Н. Михайлов полон творческих планов. Его активная научная и педагогическая деятельность сочетаются с рациональным подходом к организации своей жизни в целом, без чего были бы невозможны эти достижения. Неиссякаемое трудолюбие, порядочность по отношению к окружающим и требовательность прежде всего к самому себе делают его примером для научной молодежи.



Е. Г. ЖУК

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь,  
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Анализ диагностической информативности методов УЗИ, КТ и МРТ с целью оценки степени местной распространенности рака шейки матки (РШМ).

**Материал и методы.** Степень распространенности гистологически подтвержденного РШМ у 130 пациенток, выявленную при УЗИ, КТ и МРТ, сравнивали с заключительными данными обследования с вычислением диагностической чувствительности, специфичности, точности.

**Результаты.** Точность метода МРТ в разграничении локализованного и местнораспространенного РШМ превосходила точность УЗИ на 5,3% ( $p = 0,2$ ), но не имела достоверных различий и превосходила точность КТ на 14,5%, при этом разница была статистически значима ( $p < 0,05$ ).

В выявлении метастазов в лимфатические узлы (ЛУ) таза точность метода МРТ статистически значимо превосходила точность УЗИ на 19,3% ( $p < 0,001$ ) и КТ — на 4,6% ( $p = 0,25$ ), при этом разница не имела достоверных различий.

**Заключение.** Метод МРТ обладает наибольшей точностью как в разграничении локализованного и местнораспространенного РШМ, так и при выявлении метастатического поражения ЛУ.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, лимфатический узел, метастатический лимфатический узел.

**Objective.** Analysis of the diagnostic information value of US, CT and MRI in assessing the degree of local prevalence of CC.

**Materials and methods.** The spread of CC established by US, CT and MRI of 130 patients with histologically verified diagnosis was compared with the final study data with the calculation of diagnostic sensitivity, specificity, and accuracy.

**Results.** The accuracy of the MRI in distinguishing localized disease and locally advanced CC exceeded the accuracy of ultrasound by 5.3% ( $p=0.2$ ), but the difference did not have significant differences, and exceeded the accuracy of CT by 14.5%, while the difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). In the detection of metastatic involvement of the pelvic LN in CC the accuracy of the MRI was statistically significantly higher than the accuracy of ultrasound by 19.3% ( $p < 0.001$ ), and exceeded the accuracy of CT by 4.6% ( $p=0.25$ ), but the difference was not statistically significant.

**Conclusion.** The MRI has the best accuracy both in distinguishing between localized and locally advanced cervical cancer, and in identifying metastatic lesions of the LN.

**Key words:** cervical cancer, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, lymph nodes, metastatic lymph nodes.

HEALTHCARE. 2021; 12: 75—80.

COMPARATIVE EVALUATION OF DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF RADIOLOGICAL METHODS FOR CERVICAL CANCER.

E. G. Zhuk

В Республике Беларусь в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения доля рака шейки матки (РШМ) составляет 4,1%, среди женщин трудоспособного возраста — 8,4% [1].

Большая распространенность онкогинекологической патологии, а также поражение большого числа женщин трудоспособного возраста диктуют необходимость сравнительной оценки эффективности методов лучевой диагностики с целью разработки оптимальных алгоритмов обследования.

В настоящее время лучевая диагностика располагает большим арсеналом современных неинвазивных методов визуализации, таких как УЗИ, КТ и МРТ для оценки распространенности РШМ, а также выявления метастатических лимфатических узлов (ЛУ) [2].

По данным ряда публикаций, МРТ является методом выбора для оценки распространения опухоли, а также состояния тазовых ЛУ [3,4]. В то же время возрастающие возможности современной ультразвуковой аппаратуры позволили значительно расширить применение УЗИ



в онкологии. Комплексное УЗИ с применением трехмерных реконструкций изображений (3D УЗИ) существенно повышает эффективность первичной диагностики. В литературе встречаются данные о сопоставимости информативности методов МРТ и 3D УЗИ (в режиме серой шкалы и в ангиографическом режиме) как при выявлении опухолевого очага, так и при оценке объема опухолей [5].

Определение распространенности опухолевого процесса при РШМ включает также оценку состояния ЛУ. Для оценки метастазов в тазовых и парааортальных ЛУ и для обнаружения отдаленных метастазов при местнораспространенном РШМ широко используются МРТ и КТ [4]. И хотя, по данным ряда публикаций, МРТ и КТ демонстрируют сравнимую точность выявления метастазов в ЛУ, МРТ за счет применения различных ориентаций градиентов магнитного поля позволяет получать более четкую и детализированную картину различных структур [6, 7].

Включение в протоколы диагностических исследований метода функциональной визуализации — диффузионно-взвешенной МР-томографии (ДВИ-МРТ) — способствует повышению информативности исследования [8].

Учитывая данные литературы о диагностической информативности различных модальностей лучевой диагностики, а также с целью оптимизации диагностического процесса при оценке распространенности РШМ проведен сравнительный анализ диагностической информативности методов УЗИ, КТ и МРТ.

### Материал и методы

Данные 130 пациенток с впервые выявленным, гистологически верифицированным РШМ, сопоставлялись с заключительными данными обследования. Они включали результаты морфологического изучения органов и тканей, удаленных во время операций (лапаротомии и диагностические лапароскопии), цистоскопии, ректоскопии и данные динамического наблюдения, медиана наблюдения составила 50,75 мес. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Предметом клинического исследования являлась диагностическая эффективность использования для оценки распространенности РШМ таких методов лучевой диагностики, как трехмерное УЗИ, в том числе в ангиографическом

Таблица 1

### Общая характеристика пациенток с РШМ

Показатель	Значение
Число пациенток	130
Медиана возраста [25, 75% процентиля; min—max], лет	46 [39, 56; 24—83]
Гистологическая структура опухоли:	110 (84,6%)
плоскоклеточный рак	19 (14,6%)
аденокарцинома	1 (0,8%)
светлоклеточный рак	

режиме, а также КТ-исследование и КТ с контрастным усилением (КУ), МРТ, МРТ с КУ и ДВИ.

Для оценки диагностических возможностей методов лучевой диагностики в разграничении локализованного и местнораспространенного РШМ вычисляли диагностическую чувствительность (ДЧ), диагностическую специфичность (ДС), диагностическую точность (ДТ), позитивно предсказательное значение (ППЗ) и негативно предсказательное значение (НПЗ). Доверительный интервал представлен с 95% достоверностью (95% ДИ). Диагностическую информативность МРТ оценивали с помощью построения ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic curve — ROC) с расчетом площадей под ними (Area Under Curve — AUC). Для сравнения качественных параметров, которые можно представить в виде таблиц сопряженности 2×2, применяли двухсторонний точный критерий Фишера. При сравнении частотных распределений в группах (долевых значений) рассчитывали критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Анализ результатов исследования выполняли с использованием программного пакета IBM SPSS STATISTICS 22.

### Результаты и обсуждение

Медиана возраста пациенток составила 46 [24—83] лет. Местная распространенность процесса в пределах IIA—IIIB имела место у 75 (57,7%) женщин. Оперативное лечение было проведено 47 (36,2%) пациенткам, 83 (63,8 %) получили лучевое и химиолучевое лечение. Данные о степени распространенности РШМ представлены в табл. 2.

Критериями включения пациенток в исследование являлись: техническая возможность выполнения им МРТ и ТВУЗИ, отсутствие противопоказаний к выполнению КТ с КУ и отсутствие противопоказаний к выполнению МРТ. Данные о степени распространения РШМ по

Таблица 2

## Степень распространенности РШМ по международной системе TNM

Критерии TNM	Количество пациенток
РШМ:	130 (100%)
T1a	12 (9,2%)
T1b	43 (27,7%)
T2a	6 (2,3%)
T2b	28 (14,6%)
T3b	41 (8,5%)
N1 и/или M1 (подвздошные, парааортальные)	49 (37,6%)

Таблица 3

## Степень распространенности РШМ по результатам УЗИ, КТ и МРТ и заключительным данным обследования

Показатель	Заключительные данные обследования		Всего
	T1	T2-4	
УЗИ			
T0-1	52 (75,5%)	13 (24,5%)	65 (100%)
T 2-4	3 (4,6%)	62 (95,4%)	65 (100%)
Итого	55 (42,3%)	75 (57,7%)	130 (100%)
КТ			
T0-1	42 (43,3%)	17 (56,7%)	59 (100%)
T2-4	9 (14,5%)	53 (85,5%)	62 (100%)
Итого	51 (42,1%)	70 (57,9%)	121 (100%)
МРТ			
T1	50 (92,6%)	4 (7,4%)	54 (100%)
T2-4	5 (6,6%)	71 (93,4%)	76 (100%)
Итого	55 (42,3%)	75 (57,7%)	130 (100%)

результатам УЗИ, КТ и МРТ сопоставлялись с заключительными данными обследования (табл. 3).

ДЧ УЗИ в разграничении локализованного и местнораспространенного РШМ составила — 82,7% (95 % ДИ (72,2—90,4)), ДС — 94,5% (95 % ДИ (84,9—98,9)), ППЗ — 95,4% (95 % ДИ (87,1—99,0)), НПЗ — 80,0% (95 % ДИ (68,2—88,9)), ДТ — 87,7% (95 % ДИ (80,8—92,8)).

ДЧ КТ составила 75,7% (95 % ДИ (64,0—85,2)), ДС — 82,4% (95 % ДИ (69,1—91,6)), ППЗ — 85,5% (95 % ДИ (74,2—93,1)), НПЗ — 71,2% (95 % ДИ (57,9—82,2)), ДТ — 78,5% (95 % ДИ (70,1—85,5)).

Наибольшей ДЧ в разграничении локализованного и местнораспространенного РШМ обладал, по данным нашего исследования, метод МРТ — 94,7% (95 % ДИ (86,9—98,5)), ДС — 90,9% (95 % ДИ (80,0—97,0)), ППЗ — 93,4% (95 % ДИ (85,3—97,8)), НПЗ — 92,6% (95 % ДИ (82,1—97,9)), ДТ — 93,1% (95 % ДИ (87,3—96,8)). ДЧ МРТ преобладала над ДЧ УЗИ на 12%, но уступала в ДС УЗИ на 3,6%. Увеличение ДС УЗИ можно объяснить меньшим числом ложно-положительных тестов (5 ЛП при использовании МРТ по сравнению

с 3 ЛП при УЗИ), что связано, главным образом, с наличием перитуморального отека после биопсии или воспалительными изменениями, которые нивелируют визуализацию гипointенсивного ободка шейки матки. В то же время ДЧ МРТ была больше ДЧ КТ (на 19%) и ДС КТ (на 8,5%).

После проведения ROC-анализа площади под операционными кривыми для УЗИ, КТ и МРТ составили  $0,892 \pm 0,032$ ;  $0,790 \pm 0,043$  и  $0,930 \pm 0,028$  соответственно.

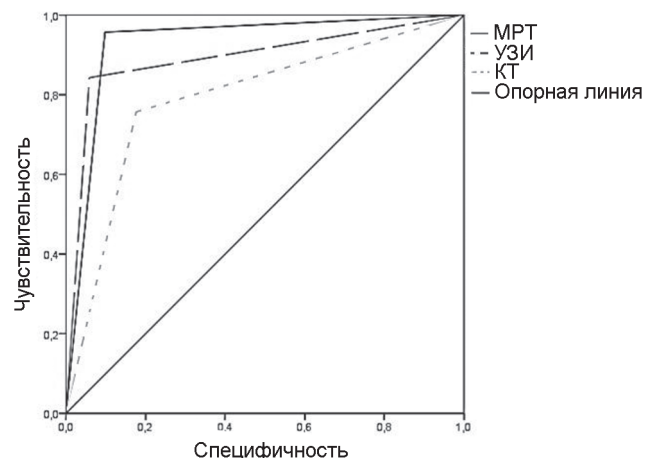


Рис. 1. ROC-кривые для методов УЗИ, КТ и МРТ

Результаты сравнения AUC представлены на рис. 1 и в табл. 4.

AUC МРТ значительно превосходит AUC КТ, в то же время AUC КТ и AUC УЗИ, а также AUC МРТ и AUC УЗИ сопоставимы.

При использовании метода МРТ получен 121 (93%) точный тест (истинно-положительные + истинно-отрицательные). Для методов УЗИ и КТ число точных тестов составило 114 (87,7%) и 95 (78,5%) соответственно. Результаты сравнения точности трех методов исследования при локализованном и местнораспространенном РШМ представлены в табл. 5.

Согласно представленным данным, точность метода МРТ на 5,3% превосходила данный показатель для УЗИ ( $p=0,2$ ), но не имела достоверных различий и превосходила точность КТ на 14,5%, при этом разница была статистически значима ( $p<0,05$ ).

Статус ЛУ при определении распространенности процесса является важнейшим прогностическим фактором, влияет на 5-летнюю выживаемость и во многом определяет тактику лечения [9].

Оценку состояния тазовых и забрюшинных ЛУ проводили с помощью методов лучевой диагностики — УЗИ, КТ и МРТ. Критерием наличия метастазов в ЛУ для УЗИ и КТ являлся размер ЛУ по короткой оси более 1 см или диаметр при округлой форме, а также ровные и четкие контуры капсулы ЛУ при УЗИ и соотношение поперечного и продольного размеров 1/2 [9].

Критерии МТЛУ по данным МРТ были следующие: размер ЛУ по короткой оси 0,65 см, соотношение размера ЛУ по длинной и короткой оси (индекс конфигурации) — 1,65, отсут-

ствие сигнала от жировой ткани ворот ЛУ при использовании последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани, наличие шиповатости контура ЛУ, наличие перинодулярного отека, субкапсулярного отека, наличие центрального отека ЛУ, наличие некроза, наличие неоднородности МР-сигнала ЛУ, оценка интенсивности МР-сигнала (ИС), который рассматривается в соотношении с интенсивностью сигнала опухоли (ИСлу/ИСопух) и составляет 1,34 ( $p<0,001$ ) и значения измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) менее  $0,885 \cdot 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. Данные результатов исследования представлены в табл. 6.

ДЧ метода УЗИ в выявлении метастазов в тазовые ЛУ составила 34,7% (95% ДИ (21,7—49,6)), ДС — 98,8% (95% ДИ (93,3—99,9)), ППЗ — 94,4% (95% ДИ (72,7—99,9)), НПЗ — 71,4% (95% ДИ (62,1—79,6)), ДТ — 74,6% (95% ДИ (66,2—81,8)).

ДЧ КТ составила 74,5% (95% ДИ (59,7—86,1)), ДС — 98,6% (95% ДИ (92,7—99,9)), ППЗ — 97,2% (95% ДИ (85,5—99,9)), НПЗ — 85,9% (95% ДИ (76,6—92,5)), ДТ — 89,3% (95% ДИ (82,3—94,2)).

Для метода МРТ показатели диагностической эффективности распределились следующим образом: ДЧ — 98% (95% ДИ 89,1—99,9), ДС — 91,4% (95% ДИ 83,0—96,5) ППЗ — 87,3% (95% ДИ 75,5—94,7) НПЗ — 98,7% (95% ДИ 92,8—99,6), ДТ — 93,9% (95% ДИ 88,2—97,3).

Наибольшей ДЧ в выявлении метастазов в тазовые ЛУ обладал, по данным нашего исследования, метод МРТ — 98% (95% ДИ 89,1—99,9).

Результаты сравнения AUC представлены на рис. 2 и в табл. 7.

Таблица 4

#### Сравнение площадей под операционными кривыми для метода УЗИ, КТ и МРТ при разграничении локализованного и местнораспространенного РШМ

Метод исследования	AUC	Стандартная ошибка	$p_{\text{auc}} < 0,001$	
УЗИ	0,892	0,032	<0,001	0,000
КТ	0,790	0,043	<0,001	0,000
МРТ	0,930	0,028	<0,001	0,000

Таблица 5

#### Точность УЗИ, КТ и МРТ при локализованном и местнораспространенном РШМ

Метод исследования	Число точных тестов	$p$	$p$
УЗИ	114 (87,7%)	0,2 (МРТ — УЗИ)	0,06 (КТ — УЗИ)
КТ	95 (78,5%)	0,001 (МРТ — КТ)	—
МРТ	121 (93%)	—	—

Таблица 6

## Оценка состояния ЛУ таза по результатам УЗИ, КТ и МРТ и заключительным данным обследования

Показатель	Заключительные данные обследования		Всего
	N1	N0	
УЗИ			
N1	17 (94,4%)	1 (5,56%)	18 (100%)
N0	32 (28,6%)	80 (71,4%)	112 (100%)
Итого	49 (37,7%)	81 (62,3%)	130 (100%)
КТ			
N1	35 (97,2%)	1 (2,8%)	36 (100%)
N0	12 (14,1%)	73 (85,9%)	85 (100%)
Итого	47 (38,8%)	74 (61,2%)	121 (100%)
МРТ			
N1	48 (87,2%)	7 (12,7%)	55 (100%)
N0	1 (1,3%)	74 (98,7%)	75 (100%)
Итого	49 (37,7%)	81 (62,3%)	130 (100%)

Таблица 7

## Площадь под операционными кривыми для метода УЗИ, КТ и МРТ в выявлении метастазов в тазовые ЛУ при РШМ

Метод исследования	AUC	Стандартная ошибка	$p_{\text{auc}} < 0,001$	
УЗИ	0,681	0,053	<0,001	0,000
КТ	0,866	0,040	<0,001	0,000
МРТ	0,942	0,024	<0,001	0,000

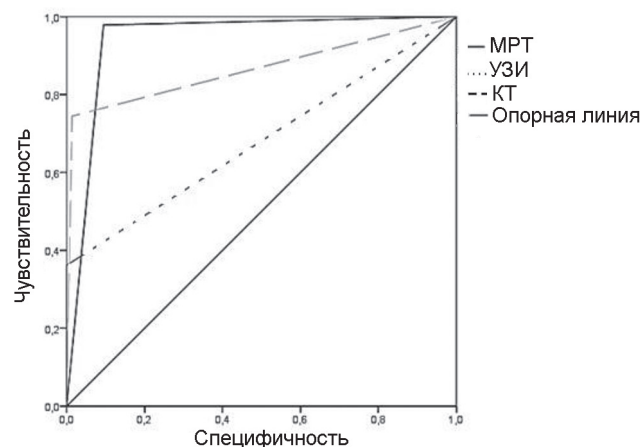


Рис. 2. ROC-кривые для методов УЗИ, КТ и МРТ в оценке метастатического поражения ЛУ

После проведения ROC-анализа площади под операционными кривыми для УЗИ, КТ и МРТ составили  $0,681 \pm 0,053$ ,  $0,866 \pm 0,040$  и  $0,942 \pm 0,024$  соответственно.

При использовании метода МРТ было получено 122 (93,9%) точных теста (истинно-положительные + истинно-отрицательные). Для УЗИ и КТ число точных тестов составило 97 (74,6%) и 108 (89,3%) соответственно. Результаты сравнения точности трех методов исследования в МТЛУ при РШМ представлены в табл. 8.

Согласно представленным данным, точность метода УЗИ уступает точности метода МРТ на 19,3% ( $p < 0,001$ ) и точности метода КТ — на 14,7% ( $p = 0,003$ ), данные отличия являются статистически значимыми. Из трех представленных методов визуализации МРТ обладал наибольшей точностью.

## Выводы

1. Точность метода МРТ статистически значимо ( $p < 0,05$ ) на 14,5% превосходила точность КТ и не имела достоверных различий с методом УЗИ, разница составила 5,3% ( $p = 0,2$ ).

Таблица 8

## Точность УЗИ, КТ и МРТ в выявлении метастазов в тазовые ЛУ при РШМ

Метод исследования	Число точных тестов	$p$	$p$
УЗИ	97 (74,6%)	<0,001 (УЗИ — МРТ)	—
КТ	108 (89,3%)	0,25 (КТ — МРТ)	0,003 (КТ — УЗИ)
МРТ	122 (93,9%)	—	—



2. Точность метода МРТ с учетом новых МР-критериев метастатического поражения ЛУ статистически значимо превосходила точность УЗИ ( $p < 0,001$ ), а также КТ, но разница была незначимой ( $p = 0,254$ ).

3. Метод МРТ обладает наилучшей точностью как в разграничении локализованного и местнораспространенного РШМ, так и при выявлении метастатического поражения ЛУ.

#### Контактная информация

Жук Елена Георгиевна — к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики, врач МРТ. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, корп. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 265-33-63.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Океанов А. Е. и др. Рак в Беларуси: цифры и факты. Анализ данных Белорусского канцер-регистра за 2010—2019 гг. Минск: РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова; 2020. 298 с. [Okeanov A. E. i dr. Cancer in Belarus: figures and facts. Analysis of the data of the Belarusian Cancer Register for 2010—2019. Minsk: RNPC OMR im. N. N. Aleksandrova; 2020. 298 s. (in Russian)].
2. Haldorsen I. S., Lura N., Blaakaer J. et al. What Is the Role of Imaging at Primary Diagnostic Work-Up in Uterine Cervical Cancer? *Curr. Oncol. Rep.* 2019; 21(9): 77. doi: 10.1007/s11912-019-0824-0.
3. Hameeduddin A., Sahdev A. Diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in assessing response and recurrent disease in gynaecological malignancies. *Cancer Imaging.* 2015; 15(1): 3. doi: 10.1186/s40644-015-0037-1.
4. Bell D. J., Pannu H. K. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 2011; 38(1): 45—68. doi: 10.1016/j.ogc.2011.02.003.
5. Fischerova D., Cibula D. The role of ultrasound in primary workup of cervical cancer staging (ESGO, ESTRO, ESP cervical cancer guidelines). *Ceska Gynekol.* 2019; 84(1): 40—8. PMID: 31213057.
6. Gala F. B., Gala K. B., Gala B. M. Magnetic Resonance Imaging of Uterine Cervix: A Pictorial Essay. *Indian J. Radiol. Imaging.* 2021; 31(2): 454—67. doi: 10.1055/s-0041-1734377.
7. Летьягин А. Ю., Автаева М. В., Тулупов А. А., Савелов А. А. Возможности магнитно-резонансной томографии визуализации лимфаденопатий. *Медицинская визуализация.* 2005; 46(5): 4—7. [Letyagin A. Yu., Avtaeva M. V., Tulupov A. A., Savelov A. A. Possibilities of MR-tomography for lymphadenopathy visualization. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2005; 46(5): 4—7. (in Russian)].
8. Liu B., Gao S., Li S. A Comprehensive Comparison of CT, MRI, Positron Emission Tomography or Positron Emission Tomography/CT, and Diffusion Weighted Imaging-MRI for Detecting the Lymph Nodes Metastases in Patients with Cervical Cancer: A Meta-Analysis Based on 67 Studies. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2017; 82(3): 209—22. doi: 10.1159/000456006.
9. Jeong S. Y., Park H., Kim M. S. et al. Pretreatment Lymph Node Metastasis as a Prognostic Significance in Cervical Cancer: Comparison between Disease Status. *Cancer Res. Treat.* 2020; 52(2): 516—23. DOI: 10.4143/crt.20.19.328.

Поступила 02.09.2021.

Принята к печати 04.10.2021.

#### Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402  
220007, г. Минск  
Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48  
E-mail: zdrav@tut.by  
С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)  
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.  
При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

#### Подписные индексы:

для организаций — 749122,  
для индивидуальных подписчиков — 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Информация, реклама Т. П. Вронская  
Верстка Н. Ф. Гелжец  
Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. К. Свирская

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 02.12.2021. Тираж 1058 экз. Заказ  
Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».  
ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.  
Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.