



Том № 3

3

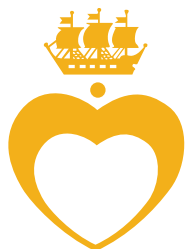
2023

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том № 3

3

2023

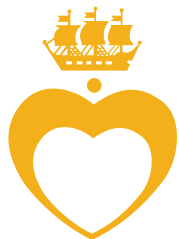
РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович

ОСНОВНЫЕ ТЕМАТИКИ (РУБРИКИ)

- Генетические риски и причины заболеваний
- Эпигенетика
- Биомаркеры болезни и здоровья
- Микробиота и антимикробная терапия
- Таргетная терапия заболеваний
- Фармакогенетика и фармакогеномика
- Генная терапия и технологии редактирования генома
- Искусственный интеллект и машинное обучение как инструмент персонализированной медицины



ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России

18+

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Конради А. О.

ОТВ. СЕКРЕТАРЬ: Поспелова М. Л.

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Бабенко А. Ю. (Санкт-Петербург)
Барбараш О. Л. (Кемерово)
Бухановский А. В.
(Санкт-Петербург)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Васин А. В. (Санкт-Петербург)
Васичкина Е. С. (Санкт-Петербург)
Галагудза М. М. (Санкт-Петербург)
Глыбочко П. В. (Москва)
Дмитриев А. В. (Санкт-Петербург)
Драпкина О. М. (Москва)
Ильин И. В. (Санкт-Петербург)
Имянитов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Каприн А. Д. (Москва)
Карпов О. Э. (Москва)
Коган И. Ю. (Санкт-Петербург)
Копылов Ф. Ю. (Москва)
Куцев С. И. (Москва)
Максимов А. С. (Санкт-Петербург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Мокрышева Н. Г. (Москва)
Нифантьев Н. Э. (Москва)
Омельяновский В. В. (Москва)
Пальцев М. А. (Москва)
Пармон Е. В. (Санкт-Петербург)
Парфенова Е. В. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Румянцев А. Г. (Москва)

Самочерных К. А.
(Санкт-Петербург)
Секачева М. И. (Москва)
Созинов А. С. (Казань)
Синицын В. Е. (Москва)
Стародубова А. В. (Москва)
Суворов А. Н. (Санкт-Петербург)
Сычев Д. А. (Москва)
Танашян М. М. (Москва)
Терновой С. К. (Москва)
Филаретова Л. П. (Санкт-Петербург)
Хатьков И. Е. (Москва)
Шевцов М. А. (Санкт-Петербург)
Шелудько В. Н. (Санкт-Петербург)
Щербина А. Ю. (Москва)
Шестакова М. В. (Москва)
Jeroen J. Вах (Нидерланды)
Roberto Ferrari (Италия)
Michel Komajda (Франция)
Gilbert Massard (Люксембург)
Fausto J. Pinto (Португалия)
Panos Vardas (Греция)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Alberico Catapano (Италия)
Giuseppe Faggian (Италия)
Luigi Fontana (Австралия)
Omry Koren (Израиль)
Béla Merkely (Венгрия)
Mark Pitkin (США)
Noam Shomron (Израиль)
Petr Widimský (Чешская республика)
Гринева Е. Н. (Санкт-Петербург)
Дячук В. А. (Санкт-Петербург)
Закиян С. М. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Костик М. М. (Санкт-Петербург)
Малашичева А. Б.
(Санкт-Петербург)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Моисеенко В. М. (Санкт-Петербург)
Первунина Т. М. (Санкт-Петербург)
Попова П. В. (Санкт-Петербург)
Софронов Г. А. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Ульрих Е. А. (Санкт-Петербург)
Успенский В. Е. (Санкт-Петербург)
Чехонин В. П. (Москва)
Школьников М. А. (Москва)
Янишевский С. Н. (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован
в Государственном комитете РФ
по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-
80730 от 29 марта 2021 г.

Периодичность — 6 выпусков в год.
Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка
по специалистам.

Верстка — Попова Л. П.
Корректура — Медведева А. В.

Издатель: «ФОНД АЛМАЗОВА»
Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2
Телефон издательства:
+ 7 (812) 702-37-16

Подача рукописей и переписка
с авторами, размещение рекламы
и подписка —
e-mail: pm@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства
«Роспечать»: подписной индекс
79638

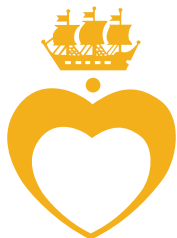
Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

Все права защищены. © 2023.

Отпечатано
в ООО «Типография Принт24»
Санкт-Петербург, ул. Самойловой, 5

Полное или частичное воспроизведение
материалов, опубликованных в журнале,
допускается только с письменного
разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.



Federal State Budgetary Institution
“Almazov National Medical Research Centre”
of the Ministry of Health of the Russian Federation

18+

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

CHIEF EDITOR: Prof. Evgeny Shlyakhto
DEPUTY CHIEF EDITOR: Alexandra Konradi
EXECUTIVE SECRETARY: Maria Pospelova

EDITORIAL BOARD

A. Yu. Babenko (St. Petersburg)
O. L. Barbarash (Kemerovo)
A. V. Bukhanovsky (St. Petersburg)
A. V. Dmitriev (St. Petersburg)
O. M. Drapkina (Moscow)
L. P. Filaretova (St. Petersburg)
M. M. Galagudza (St. Petersburg)
P. V. Glybochko (Moscow)
I. V. Ilyin (St. Petersburg)
E. N. Imyanitov (St. Petersburg)
A. D. Kaprin (Moscow)
O. E. Karpov (Moscow)
I. E. Khatkov (Moscow)
I. Y. Kogan (Moscow)
F. Yu. Kopylov (Moscow)
S. I. Kutsev (Moscow)
A. S. Maksimov (St. Petersburg)
S. T. Matskeplishvili (Moscow)
N. G. Mokrysheva (Moscow)
N. E. Nifantsev (Moscow)
V. V. Omelyanovskiy (Moscow)
M. A. Paltsev (Moscow)
Yelena V. Parfyonova (Moscow)
E. V. Parmon (St. Petersburg)
S. V. Popov (Tomsk)
K. A. Samochernykh (St. Petersburg)

A. G. Rumyantsev (Moscow)
M. I. Sekacheva (Moscow)
A. Y. Shcherbina (Moscow)
M. V. Shestakova (Moscow)
V. N. Sheludko (St. Petersburg)
M. A. Shevtsov (St. Petersburg)
V. E. Sinitsyn (Moscow)
A. S. Sozinov (Kazan)
A. V. Starodubova (Moscow)
A. N. Suvorov (St. Petersburg)
D. A. Sychev (Moscow)
M. M. Tanashyan (Moscow)
S. K. Ternovoy (Moscow)
E. S. Vasichkina (St. Petersburg)
A. V. Vasin (St. Petersburg)
T. M. Vavilova (St. Petersburg)
Jeroen J. Bax (Netherlands)
Roberto Ferrari (Italy)
Michel Komajda (France)
Gilbert Massard (Luxembourg)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Panos Vardas (Greece)

INTERNATIONAL EDITORIAL COUNCIL

Alberico Catapano (Italy)
Giuseppe Faggian (Italy)
Luigi Fontana (Austria)
Omry Koren (Israel)
Béla Merkely (Hungary)
Mark Pitkin (USA)
Noam Shomron (Israel)
Petr Widimský (Czech Republic)
V. P. Chekhonin (Moscow)
V. A. Dyachuk (St. Petersburg)
E. N. Grineva (St. Petersburg)
A. A. Kostareva (St. Petersburg)
M. M. Kostik (St. Petersburg)
A. B. Malashicheva (St. Petersburg)
O. M. Moiseeva (St. Petersburg)
V. M. Moiseenko (St. Petersburg)
T. M. Pervunina (St. Petersburg)
P. V. Popova (St. Petersburg)
M. A. Shkolnikova (Moscow)
G. A. Sofronov (St. Petersburg)
V. A. Tkachuk (Moscow)
E. A. Ulrikh (St. Petersburg)
V. E. Uspensky (St. Petersburg)
S. N. Yanishevsky (St. Petersburg)
S. M. Zakiyan (Novosibirsk)

The Journal is registered by the State Press Committee of the Russian Federation.
Registration Certificate PI No. ФС77-80730 dated March 29, 2021.

Publication frequency: 6 issues per year. Circulation: 1,100 copies.

Distribution to specialists.

Layout designer: L.P. Popova,
proofreader: A.V. Medvedeva.

Publisher: ALMAZOV FOUNDATION

Address: 2 Akkuratova street,
Saint Petersburg, 197341

Phone: + 7 (812) 702-37-16

For submission, correspondence,
advertisement and subscription,
please email your inquiry to
pm@almazovcentre.ru.

The subscription code in the
Rospechat catalogue is 79638.

Previous issues: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=78357

All rights reserved. © 2023.

Printed by Typography Print24 LLC
5 Samoilova street, St. Petersburg

Materials published in this Journal should not be reproduced, in full or in part, without the written permission of the publisher.

The editorial board bears no responsibility whatsoever for the contents of advertisements.

СОДЕРЖАНИЕ

НЕЙРОХИРУРГИЯ

7 Лапаева С. И., Диникина Ю. В.
ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕЙРОБЛАСТОМЕ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД

24 Куканов К. К., Воинов Н. Е., Песков В. А., Улитин А. Ю., Диконенко М. В.
ГЕМОРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ БИОПСИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

38 Василенко А. В., Улитин А. Ю., Аблаев Н. Р., Диконенко М. В., Мансуров А. С., Шайхов М. М.
ЭПИЛЕПСИЯ У БОЛЬНЫХ С ГЛИОМАМИ: МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЧЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

48 Куканов К. К., Ушанов В. В., Забродская Ю. М., Тастанбеков М. М., Воробьева О. М., Ситовская Д. А., Диконенко М. В.
ПУТИ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ И ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ

ОНКОЛОГИЯ

64 Ломаиа Е. Г., Сиордия Н. Т., Кулемина О. В., Стругов В. В., Сендерова О. М., Очинова О. Е., Жалсанова Э. Б., Фуртовская А. Ю., Алексеева Ю. А., Лазорко Н. С., Сбитякова Е. И., Димов Г. П., Позина М. Г., Ли О. Ю., Тризна К. Б., Михалев М. А., Сокурова Е. В., Отморская А. А., Хазиева А. С., Устьянцева В. В., Матвиенко Ю. Д., [Зарицкий А. Ю.]
РАННИЙ СЕЛЕЗЕНОЧНЫЙ ОТВЕТ НА РУКСОЛИТИНИБ КОРРЕЛИРУЕТ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ: РОССИЙСКОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ

79 Нечаева А. С., Куканов К. К.
ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

91 Солоницын Е. Г., Сейфединова С. Ш., Калинина О. В., Фрейлихман О. А.
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПУТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ И ТЕХНОЛОГИИ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА

99 Самсонова А. А., Канапин А. А., Черняева Е. Н., Абрамов И. С., Шипулин Г. А.
ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ ГЕНОМНОЙ МЕДИЦИНЫ В РОССИИ

РЕНТГЕНОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ:

108 Погосян К. А., Каронова Т. Л., Рыжкова Д. В., Цой У. А., Семенова А. В., Юдина О. В., Гринева Е. Н.
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЭТ/КТ С 11С-МЕТИОНИНОМ В ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ

118 Успенский В. Е., Сапранков В. Л., Мазин В. И., Филиппов А. А., Боярская Н. В., Малашичева А. Б., Моисеева О. М.
МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Часть 1

132 Успенский В. Е., Сапранков В. Л., Мазин В. И., Филиппов А. А., Боярская Н. В., Малашичева А. Б., Моисеева О. М.
МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Часть 2

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

144 Алексеева Т. М., Панина Е. Б.,
Краснов А. А., Топузова М. П., Поспелова М. Л.,
Терновых И. К., Портник О. А., Малько В. А.,
Шустова Т. А., Кулаковская И. О., Лаптев М. И.,
Кухарчик Г. А., Пармон Е. В.

ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧА НА БАЗЕ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА

156 Михайлов И. А., Омеляновский В. В.,
Семенов В. Ю., Самсонова Е. С., Герасимова К. В.

АПРОБАЦИЯ СИСТЕМЫ ИНТЕГРАЛЬНОГО РЕЙТИНГОВАНИЯ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЕСОВЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ НА ОСНОВЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ»

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

172 Великова М. В., Тимофеев В. В.,
Рыжкова Д. В.

ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕРАНОСТИЧЕСКИХ ПАР РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

CONTENT

NEUROSURGERY

7 Lapaeva S. I., Dinikina Y. V.
**PERSONALIZED ANTICANCER THERAPY
IN PEDIATRIC NEUROBLASTOMA:
CLINICAL ASPECTS**

24 Kukanov K. K., Voinov N. E., Peskov V. A.,
Ulitin A. Yu., Dikonenko M. V.

HEMORRHAGIC COMPLICATIONS DURING STEREOTACTIC BIOPSY OF BRAIN TUMORS

38 Vasilenko A. V., Ulitin A. Yu., Ablaev N. R.,
Dikonenko M. V., Mansurov A. S., Shaikhov M. M.

EPILEPSY IN GLIOMA PATIENTS: MECHANISMS, MANAGEMENT, AND IMPACT OF ANTICONVULSANT THERAPY

48 Kukanov K. K., Ushanov V. V.,
Zabrodskaia Yu. M., Tastanbekov M. M.,
Vorobeia O. M., Sitovskaya D. A., Dikonenko M. V.

WAYS TO PERSONALIZE THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RELAPSE AND CONTINUED GROWTH OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS

ONCOLOGY

64 Lomaia E. G., Siordia N. T., Kulemina O. V.,
Strugov V. V., Senderova O. M., Ochirova O. E.,
Zhalsanova E. B., Furtovskaya A. Yu.,
Alekseeva Yu. A., Lazorko N. S., Sbityakova E. I.,
Dimov G. P., Pozina M. G., Li O. Yu., Trizna K. B.,
Mikhalev M. A., Sokurova E. V., Otmorskaya A. A.,
Khazieva A. S., Ustyantseva V. V., Matvienko Yu. D.,
[Zaritsky A. Yu.]

EARLY SPLENIC RESPONSE TO RUXOLITINIB CORRELATES WITH SURVIVAL: A RUSSIAN RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY IN PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS

79 Nechaeva A. S., Kukanov K. K.
**ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS IN
DENDRITIC CELL VACCINE THERAPY IN
PATIENTS WITH MALIGNANT GLIAL TUMORS**

CONTENT

91 Solonitsyn E. G., Seyfedinova S. Sh.,
Kalinina O. V., Freylikhman O. A.
**MOLECULAR GENETIC BASES AND PATHWAYS OF
CARCINOGENESIS IN THE PANCREAS**

GENE THERAPY AND GENOME EXTRACTION
TECHNOLOGIES

99 Samsonova A. A., Kanapin A. A.,
Chernyaeva E. N., Abramov I. S., Shipulin G. A.
**GENOMIC MEDICINE IN RUSSIA: FUTURE
PERSPECTIVES**

RADIOLOGY

108 Pogosian K. A., Karonova T. L.,
Ryzhkova D. V., Tsoy U. A., Semenova A. V.,
Yudina O. V., Grineva E. N.
**11C-METHIONINE PET/CT USE IN THE DIAGNOSIS
OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM**

ARTIFICIAL INTELLIGENCE

118 Uspenskiy V. E., Saprankov V. L., Mazin V. I.,
Filippov A. A., Boyarskaya N. V., Malashicheva A. B.,
Moiseeva O. M.
**MACHINE LEARNING AND ARTIFICIAL
INTELLIGENCE IN THE PREDICTION, DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF THORACIC AORTIC
DISEASES (LITERATURE REVIEW). PART 1**

132 Uspenskiy V. E., Saprankov V. L., Mazin V. I.,
Filippov A. A., Boyarskaya N. V., Malashicheva A. B.,
Moiseeva O. M.
**MACHINE LEARNING AND ARTIFICIAL
INTELLIGENCE IN THE PREDICTION, DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF THORACIC AORTIC
DISEASES (LITERATURE REVIEW). PART 2**

ORIGINAL ARTICLES

144 Alekseeva T. M., Panina E. B., Krasnov A. A.,
Topuzova M. P., Pospelova M. L., Ternovskiy I. K.,
Portik O. A., Malko V. A., Kulakovskaya I. O.,
Laptev M. I., Kukharchik G. A., Parmon E. V.
**SPECIFICS OF DOCTOR'S PROFESSIONAL
TRAINING ON THE BASIS OF THE NATIONAL
MEDICAL RESEARCH CENTER**

156 Mikhailov I. A., Omelyanovsky V. V.,
Semenov V. Yu., Samsonova E. S.
**INTEGRAL RATING SYSTEM APPROBATION OF
THE RUSSIAN FEDERATION REGIONS USING
WEIGHT COEFFICIENTS BASED ON INDICATORS
CHARACTERIZING THE EFFECTIVENESS OF
THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE IN
CARDIOVASCULAR SURGERY**

LITERATURE REVIEW

172 Velikova M. V., Timofeev V. V., Ryzhkova D. V.
**APPROACHES TO THE PRODUCTION
OF THERANOSTIC COUPLES OF
RADIOPHARMACEUTICALS FOR THE DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF PROSTATE CANCER:
A LITERATURE REVIEW**

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.8-089-053.2

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕЙРОБЛАСТОМЕ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Лапаева С. И., Диникина Ю. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Диникина Юлия Валерьевна
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: dinikinayulia@mail.ru

Статья поступила в редакцию 15.03.2023
и принята к печати 10.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Нейробластома (НБ) является самой частой злокачественной опухолью у детей первого года жизни и наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, средний возраст верификации диагноза составляет 14 месяцев, при этом у 50–60 % пациентов будут иметь место метастатические стадии заболевания. Клиническое течение НБ и прогноз крайне гетерогенны и определяются в первую очередь молекулярно-генетическими особенностями опухоли, ее локализацией и наличием метастатического поражения. Прецизионная стратификация пациентов на группы риска является ключевым аспектом выбора тактики терапии, что позволяет минимизировать токсичность противоопухолевого лечения в группах благоприятного прогноза и использовать максимально интенсивное мультимодальное лечение в группах высокого и ультравысокого рисков. В статье представлены сложные клинические случаи нейробластомы у детей раннего возраста с демонстрацией особенностей анамнеза заболевания, алгоритмов диагностики и современных методов лечения.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, дети, иммунотерапия, нейробластома, онкология.

Для цитирования: Лапаева С.И., Диникина Ю.В. Персонализация противоопухолевой терапии при нейробластоме у детей: клинический подход. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(3):7-23. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-7-23.

PERSONALIZED ANTICANCER THERAPY IN PEDIATRIC NEUROBLASTOMA: CLINICAL ASPECTS

Lapaeva S. I., Dinikina Y. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Dinikina Yulia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: dinikinayulia@mail.ru

Received 15 March 2023; accepted 10 April
2023.

ABSTRACT

Neuroblastoma is one of the most common malignant tumor in infants and the most common extracranial solid tumor of childhood. Despite the advances in diagnostics, the median age at diagnosis is 14 months and 50–60 % of patients will have metastatic disease when diagnosed. The clinical course of neuroblastoma and the prognosis are extremely heterogeneous and are determined primarily by the molecular genetic features of the tumor, its localization, and the presence of metastatic lesions. Precise stratification on risk groups is a key aspect for treatment choice and the possibility to avoid the toxicity of anticancer treatment in groups with favorable prognosis and to use the most intensive multimodal treatment in high and ultra-high-risk groups. We present clinical cases of neuroblastoma in pediatric patients with demonstration of anamnesis features, diagnostic algorithms and appropriate standard of care.

Key words: children, high-dose chemotherapy, immunotherapy, neuroblastoma, oncology.

For citation: Lapaeva SI, Dinikina YV. Personalized anticancer therapy in pediatric neuroblastoma: clinical aspects. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):7-23. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-7-23.

ВВЕДЕНИЕ

Нейробластома как самая загадочная опухоль детского возраста представляет сложную задачу для врачей всех специальностей в отношении аспектов диагностики, лечения и наблюдения в раннем и отдаленном периодах после завершения противоопухолевой терапии. Составляя около 7–8 % всех злокачественных новообразований в структуре детской онкологической заболеваемости, в 95 % случаев НБ регистрируется в возрасте до 5 лет, а частота наследственных форм заболевания составляет не более 1–2 % [1–4]. Основные трудности для ранней диагностики НБ будут обусловлены гетерогенностью клинических проявлений, при этом у 40 % пациентов опухоль будет случайной находкой [4]. По результатам немецкого исследования NB97 на момент постановки диагноза 26 % детей имеют тяжелое состояние, а из наиболее частых симптомов следует отметить представленные на рисунке 1 [4].

Клиническая картина заболевания определяется в первую очередь локализацией первичной опухоли; наиболее часто это область надпочечников (35–40 %), забрюшинное пространство и паравертебральная область (30–35 %), средостение (16–20 %). Редкими локализациями НБ являются область шеи (2–3 %) и малый таз (1–3 %) [4, 5]. Из необычных и редких форм презентации нейробластомы следует отметить опсомиоклонус, задержку роста и развития, синдром Кушинга, псевдомышечную

дистрофию, синдром верхней полой вены, гидроцефалию [4].

К уникальным чертам биологического поведения НБ относят способность к спонтанной регрессии и дифференцировке без цитотоксического лечения у детей раннего возраста, однако нередкими являются случаи стремительного течения заболевания, сопровождающегося быстрым ростом и бурным метастазированием [4]. Прогноз для пациентов с НБ крайне вариабелен, при этом высокая группа риска сопряжена с высоким уровнем летальности, несмотря на использование высокоинтенсивных комбинированных режимов противоопухолевой терапии [4].

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И СТАДИРОВАНИЮ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ

Диагностический этап НБ должен включать в себя использование лабораторных и визуализирующих методов исследования (см. табл. 1), при этом следует отметить, что, согласно рекомендациям GPOH 2017 года, гистологическое и молекулярно-генетическое исследования опухолевого материала являются критичными методами инициальной диагностики и ключевыми для стратификации на группы риска [4]. Исключением могут являться пациенты с бессимптомным течением локальной формы заболевания в возрасте до 3 месяцев жизни с последующим проведением биопсии и рестадирования в 3–6 месяцев жизни [4].

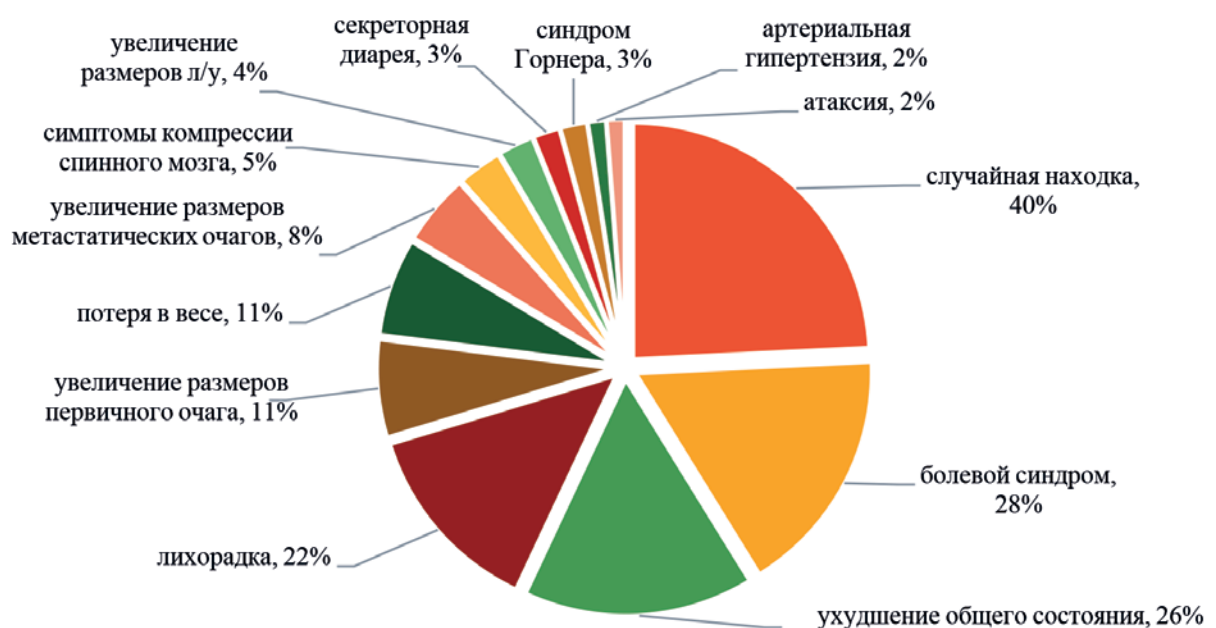


Рис. 1. Наиболее частые клинические проявления нейробластомы

Стратегия риск-адаптированной противоопухолевой терапии при оказании помощи пациентам с НБ позволяет минимизировать лекарственно-индуцированную токсичность в группах низкого риска, характеризующихся благоприятным прогнозом, и в то же время предполагает максимальную интенсивность лечения в группах высокого риска [4]. Основными факторами прогноза при НБ являются стадия заболевания и биологические характеристики опухоли, определяемые возрастом пациента на момент диагностики, гистологическим типом

опухоли, ДНК-плоидностью опухолевых клеток, наличием *MYCN* амплификации, сегментарных хромосомных альтераций 1p и/или 11q, амплификаций/мутаций гена *ALK* [4].

Оценка распространенности опухолевого процесса осуществляется на основании классификации INSS (International Neuroblastoma Staging System) в сочетании с системой предоперационного стадирования, основанного на результатах лучевой диагностики INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) (табл. 2).

Таблица 1. Методы диагностики НБ у детей

Диагностический материал	Вид исследования	Комментарии
Лабораторная диагностика		
Периферическая кровь	нейрон-специфическая энোлаза (NSE)	первичная диагностика; мониторинг ответа на противоопухолевую терапию; прогностический фактор; мониторинг ремиссии после завершения лечения
	лактатдегидрогеназа (ЛДГ)	
	ферритин	
Моча	суточная экскреция катехоламинов (ванилилминдальная (ВМК) и гомованилиновая (ГВК) кислоты)	
Костный мозг	аспирационная биопсия (2–4 точки)	миелограмма, иммунофенотипирование
	трепанобиопсия (2 точки)	гистологическое исследование, анти-GD-2 иммуноцитология, ПЦР
Биопсийный материал	гистологическая, иммуногистохимическая (ИГХ) и молекулярно-генетическая диагностика	ИГХ-маркеры: S100, S100A6 (кальциктин), NF (нейрофиламенты), хромогранин, синаптофизин, NSE; молекулярно-генетическая диагностика: MYCN; ALK; GD-2; 1p; 11q; ДНК-плоидность опухолевых клеток
Визуализирующие методы исследования		
Ультразвуковое исследование (УЗИ)		шея, брюшная полость, малый таз, л/у
Рентген (Rg) органов грудной клетки		диагностика образований заднего средостения
Магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением		зона локализации первичной опухоли, исключение метастатического поражения
Сцинтиграфия всего тела с ¹²³ Й-мЙБГ ± ОФЭКТ (15 % нейробластом ¹²³ Й-мЙБГ негативны, что требует использования ПЭТ/КТ)		оценка распространенности опухолевого процесса при первичной диагностике, мониторинг ответа на проводимую противоопухолевую терапию, исключение рецидива заболевания
Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) всего тела ¹⁸ F-ФДГ, ¹⁸ F-ДОФА		

Таблица 2. Стадирование НБ на основании систем INSS и INRGSS

INSS		INRGSS	
1	Локализованная микроскопически полностью удаленная опухоль с/без микроскопически остаточной опухоли; ипсилатеральные лимфатические узлы (л/у) не поражены (микроскопическое подтверждение); допускается вовлечение непосредственно прилежащих к опухоли полностью удаленных л/у; макроскопически полностью удаленная срединно-расположенная опухоль без поражения ипсилатеральных и контралатеральных л/у	L1	Локализованная опухоль без вовлечения жизненно-важных структур (IDFR) и ограниченная одной анатомической областью
2A	Макроскопически неполностью удаленная локализованная опухоль; ипсилатеральные, не связанные с опухолью л/у не поражены	L2	Местно-распространенная опухоль при наличии одного или нескольких IDFR
2B	Локализованная опухоль с макроскопически полным/ неполным удалением; поражение ипсилатеральных не связанных с опухолью л/у; отсутствие поражения увеличенных контралатеральных л/у должно быть подтверждено микроскопически		
3	Неполностью удаленная унилатеральная опухоль, переходящая через срединную линию с или без поражения л/у; ИЛИ локализованная унилатеральная опухоль с поражением контралатеральных л/у; ИЛИ неполностью удаленная срединная опухоль с билатеральным распространением за счет инфильтративного роста и двустороннего поражения л/у. Срединная линия – позвоночный столб. Опухоли, находящиеся на одной стороне и пересекающие срединную линию должны инфильтрировать в/за противоположную сторону позвоночного столба		
4	Любая первичная опухоль с диссеминацией в удаленные л/у, кости, костный мозг (КМ), печень, кожу и/или другие органы (за исключением ситуаций, описанных при 4S стадии)	M	Диссеминированная опухоль в костный мозг, кости, удаленные л/у, печень, кожу и/или другие органы
4S	Локализованная опухоль (1,2a или 2b стадия) с диссеминацией, ограниченной ТОЛЬКО печенью, кожей и/или КМ у детей младше 1 года. Поражение костного мозга должно быть минимальным ($\leq 10\%$ от числа ядродержащих клеток при оценке миелограммы или трепанобиоптата КМ). Патологическое накопление препарата при сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в КМ отсутствует	MS	Отдаленные метастазы у детей младше 18 мес, ограниченные кожей, печенью и/или КМ ($<10\%$ ядродержащих клеток)
	Мультифокальные первичные опухоли (например, билатеральная опухоль надпочечников) должны быть стадированы в соответствии с наибольшей степенью распространению и обозначаться буквой М (например, 3M)		Важно: пациенты с мультифокальными первичными опухолями должны стадироваться в соответствии с наибольшей степенью распространения

Таблица 3. Факторы риска нейробластомы по данным визуализации (IDRFs)

Распространение ипсилатеральной опухоли в пределах 2 отделов: шея — грудная клетка; грудная клетка — брюшная полость, брюшная полость — таз	
Шея	Опухоль прорастает сонную и/или позвоночную артерию и/или внутреннюю яремную вену
	Опухоль распространяется на основание черепа
	Опухоль сдавливает трахею
Шейно-грудной отдел	Вовлечение плечевого сплетения
	Компрессия трахеи и/или главных бронхов
	Опухоль нижних отделов средостения, инфильтрирующая реберно-позвоночный угол на уровне Th9-Th12 позвонков
Торакоабдоминальная локализация	Вовлечение аорты и/или поллой вены
Брюшная полость/малый таз	Инфильтрация ворот печени и/или гепатодуоденальной связки
	Вовлечение ветвей верхней брыжеечной артерии на уровне корня брыжейки
	Вовлечение чревного ствола и/или верхней брыжеечной артерии
	Инвазия в одну/обе почечные ножки
	Вовлечение аорты и/или поллой вены
	Вовлечение подвздошных артерий
	Опухоль малого таза пересекает седалищную вырезку
Интравертебральный рост опухоли независимо от локализации при условиях: > 1/3 спинномозгового канала на аксиальных срезах и/или премедуллярные лептоменингеальные пространства не визуализируются и/или есть нарушение сигнала от спинного мозга	
Инфильтрация прилежащих органов и систем	Перикард, диафрагма, почки, печень, область 12-перстной кишки и поджелудочной железы, брыжейка. Другие органы, рассматриваемые как столь же значимые пораженные органы
Состояния, требующие внимания, но не расцениваемые как IDRFs	Мультифокальные первичные опухоли. Плеврит, с/без опухолевых клеток. Асцит, с/без опухолевых клеток

Принципом применения системы стадирования INRGSS является выявление критериев IDRF (табл. 3), описывающих взаимосвязь опухоли с окружающими жизненно важными структурами [4, 6, 7]. Следует отметить, что факторы риска (IDRFs) классифицируются в зависимости от анатомической локализации опухоли.

Современная терапевтическая стратификация на группы риска в зависимости от соче-

тания вышеперечисленных прогностических факторов, предложенная европейскими рекомендациями GPOH 2017 года, представлена на рисунке 2. При этом терапевтические опции будут варьировать от тактики динамического наблюдения в группах низкого риска до использования высокоинтенсивных режимов химио-, лучевой и иммунотерапии у пациентов высокой группы риска [4].

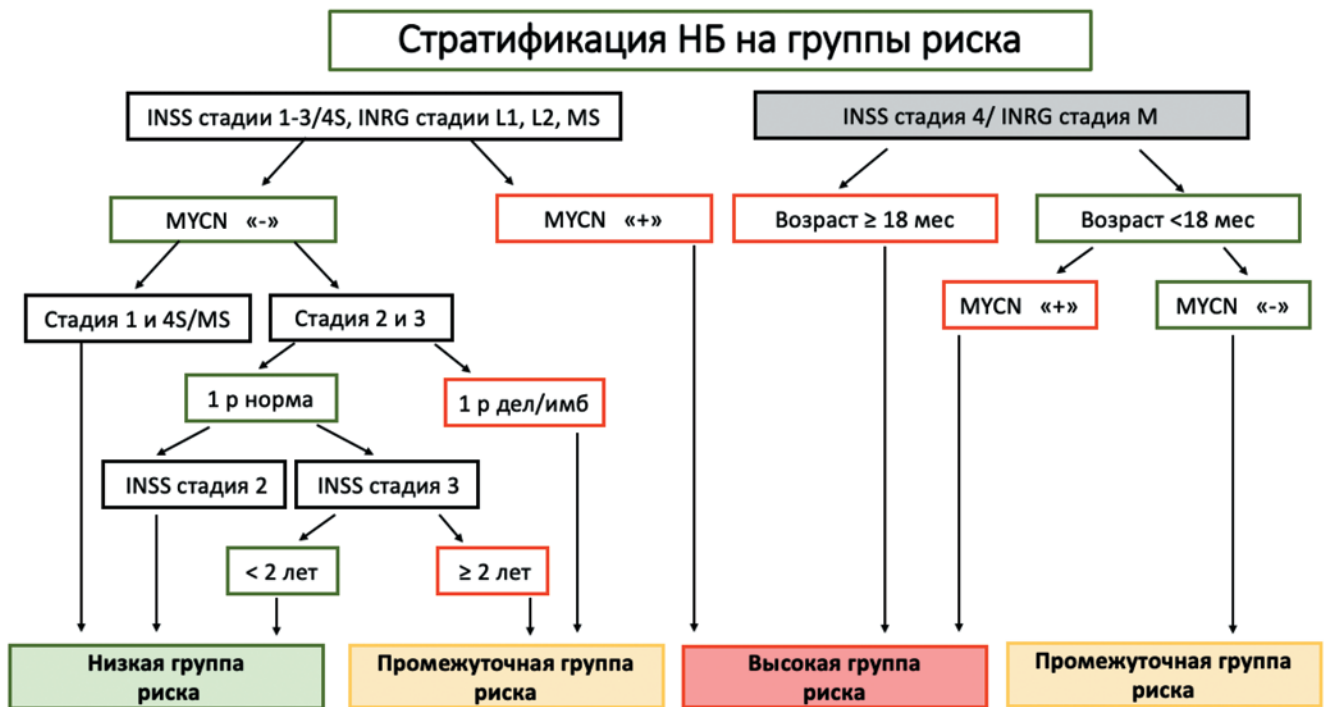


Рис. 2. Терапевтическая стратификация НБ на группы риска

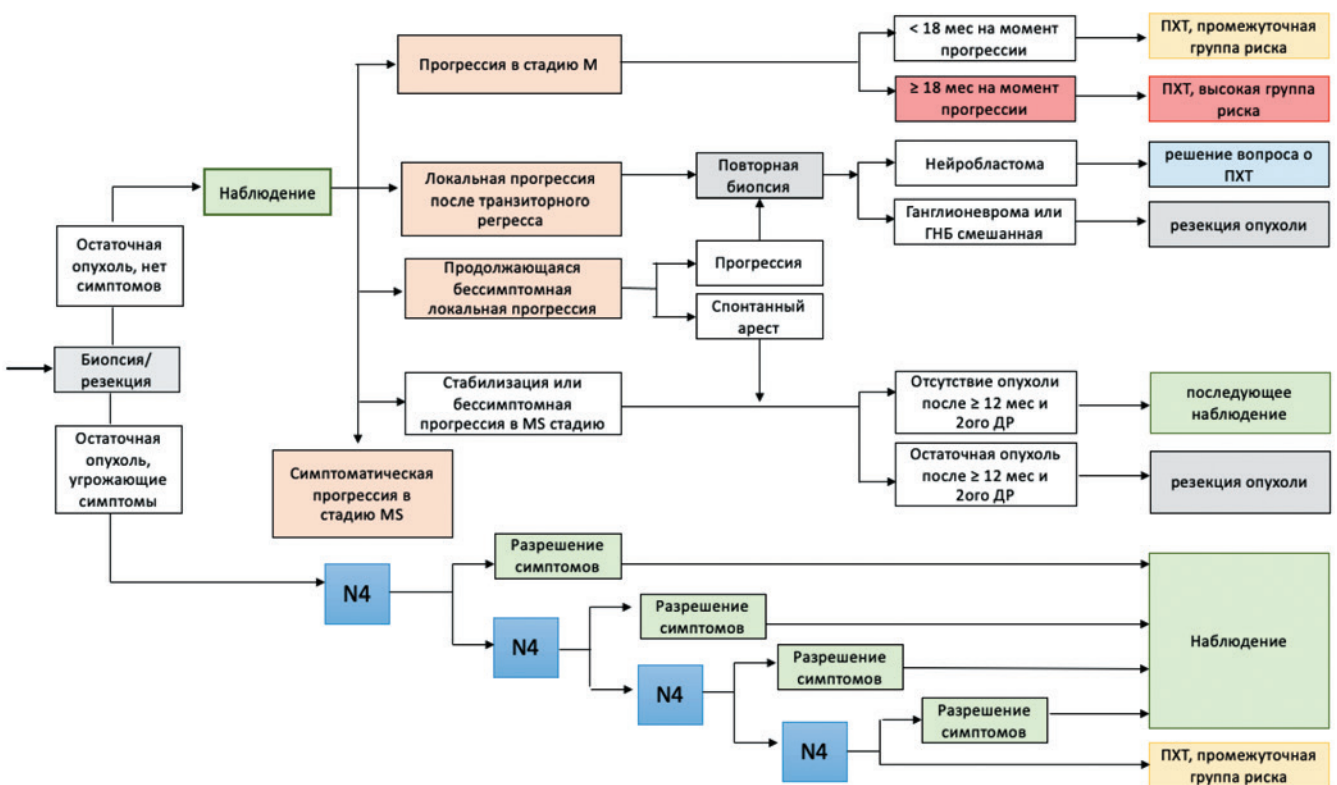


Рис. 3. Принципы ведения пациентов с нейробластомой низкой группы риска

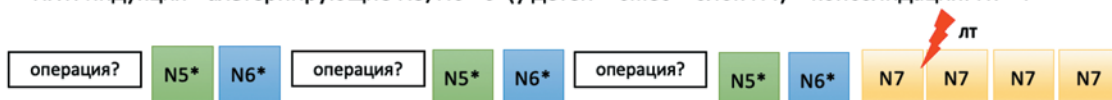
Нейробластома: промежуточная группа риска

Критерии:

- (1) INSS стадия 2 без MYCN амплификации, делеция или имбаланс по региону 1p, любой возраст
- (2) INSS стадия 3 без MYCN амплификации, делеция или имбаланс по региону 1p, < 2х лет
- (3) INSS стадия 3 без MYCN амплификации, ≥ 2х лет
- (4) INRG стадия M или INSS стадия 4 без MYCN амплификации, < 18 мес

Тактика:

- ✓ Принципы, цели хирургического подхода как при НБ низкого риска
 - при отсутствии IDRF – тотальное удаление опухоли
 - при наличии IDRF – отложенная операция после ПХТ
 - при рисках повреждения жизненно-важных органов - ЛТ как альтернативная опция локального контроля
- ✓ ПХТ: индукция - альтернирующие N5/N6 *6 (у детей < 6мес – блок N4) + консолидация: N7*4



- ✓ Лучевая терапия
 - риски/польза
 - рекомендуемый возраст > 18 мес
 - нерезектабельная статочная опухоль после индукционной ПХТ
 - зона облучения: остаточная опухоль +1-2см, СОД = 36-40Гр

Рис. 4. Принципы лечения пациентов с нейробластомой промежуточной группы риска

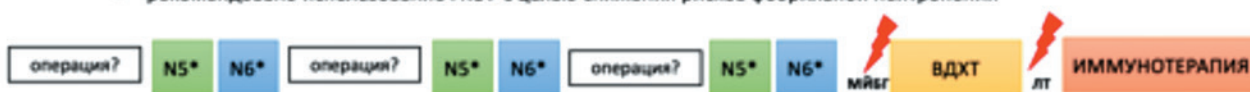
Нейробластома: высокая группа риска

Критерии:

- (1) INSS стадия 4
- (2) INRG стадия M ≥ 18мес
- (3) Все пациенты с MYCN амплификацией

Тактика:

- ✓ Хирургические подходы:
 - удаление опухоли должно проводиться после 2-4 циклов ПХТ
 - поддерживается подход агрессивной хирургической тактики
- ✓ ПХТ: топотекан-содержащие режимы ХТ
 - индукция - альтернирующие N5/N6 *6 (у детей < 6мес – блок N4)
 - N8 – опционально в зависимости от ответа на индукцию
 - рекомендовано использование ГКФС с целью снижения рисков фебрильной нейтропении



- ✓ Консолидация: ВДХТ + аутоТГСК
 - тандемная ВДХТ – преимущества в ОВ
 - аллоТГСК – дискуссионно
- ✓ ¹²³И-МЙБГ терапия – для пациентов с МЙБГ-позитивной остаточной опухолью после индукционной ПХТ
- ✓ Лучевая терапия (СОД = 30–40Гр) на объем остаточной опухоли
- ✓ Дифференцирующая терапия -
- ✓ Иммунотерапия – антиGD2 АТ (динутуксимаб)

Рис. 5. Принципы лечения пациентов с нейробластомой высокой группы риска

Расшифровка сокращений к рисункам 2–5: 1рдел/имб – делеция или нестабильность 1p хромосомы; аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических клеток; аллоТГСК – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВДХТ – высокодозная химиотерапия; ГБН – ганглионейробластома; ДР – день рождения; ЛТ – лучевая терапия; мес. – месяцы; ОВ – общая выживаемость; ПХТ – полихимиотерапия; СОД – суммарная очаговая доза; ХТ – химиотерапия.

Пациенты низкой группы риска будут требовать только прецизионного динамического наблюдения с целью контроля над заболеванием и в случаях прогрессирования инициацией противоопухолевой терапии в соответствии с рекомендациями (рис. 3) [4]. Основы терапевтической тактики для пациентов промежуточной и высокой групп риска представлены на рисунках 4 и 5.

Подробная информация о режимах химиотерапии представлена в приложении 1.

С целью демонстрации подходов к диагностике, стадированию и особенностям противоопухолевой терапии у детей с диагнозом НБ, нами представлены три клинических случая, каждый из которых заслуживает отдельного внимания и в полной мере отражает трудности оказания помощи пациентам с указанной патологией.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

Мальчик П. от 12-й беременности, протекавшей на фоне COVID-19, клещевого боррелиоза (терапия кларитромицином на 15 неделе беременности), 12-х срочных родов на дому. Масса тела при рождении 4680 г, неонатальный период протекал без особенностей. В возрасте 1 месяца мама обратила внимание на частые обильные срыгивания. По результатам обследования по месту жительства диагностирован гипертрофический пилоростеноз, гепатомегалия, диффузно-очаговое поражение обеих долей в печени. Госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для дообследования в тяжелом состоянии за счет дыхательной недостаточности 2 ст., обусловленной двусторонней полисегментарной пневмонией, выраженной гепатоспленомегалией, а также сохраняющимися рвотами и отсутствием усвоения энтерального питания. При физикальном осмотре привлекали внимание одышка тяжелой степени, выраженное увеличение объема живота, триада Горнера справа (рис. 6).

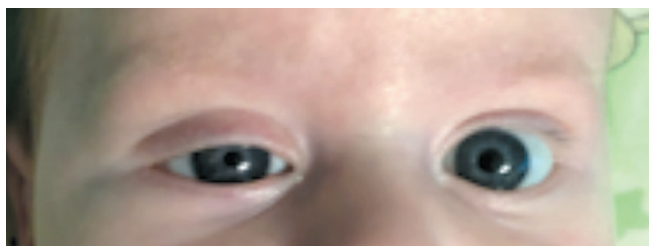


Рис. 6. Триада Горнера справа (птоз, миоз, энофтальм)



Рис. 7. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки, брюшной полости: образование верхнего средостения, гепатомегалия

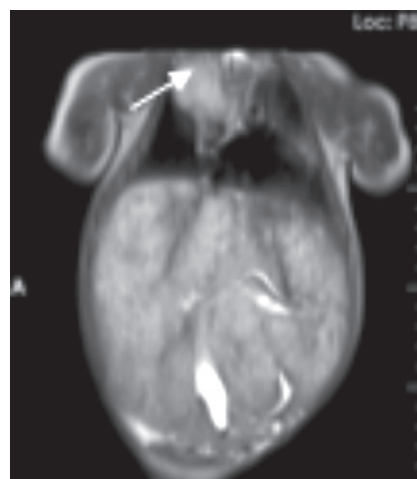


Рис. 8. МРТ средостения: объемное образование в верхне-заднем средостении, размерами 44 x 28 x 36 мм, оттесняет верхушку правого легкого книзу, трахею влево, интенсивно накапливает контрастный препарат

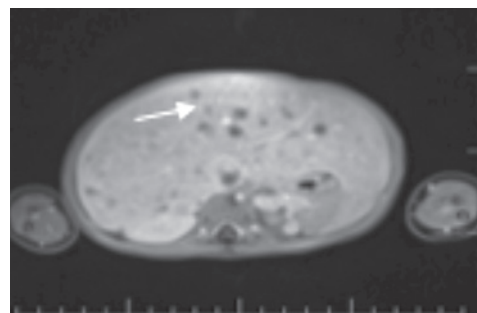


Рис. 9. МРТ брюшной полости: гепатомегалия, множественные метастатические очаги в печени

По результатам дополнительной диагностики в объеме обзорной рентгенографии (рис. 7), МРТ средостения (рис. 8) и ОБП (рис. 9) диагностированы объемное образование в верхне-заднем средостении с вовлечением мягких тканей паравerteбральной области, гепатомегалия, множественные очаги в печени округлой формы (метастатическое поражение). На 2-е сутки госпитализации по жизненным показаниям ребенку одномоментно выполнена пилоромиотомия и биопсия печени, аспирационная и трепанобиопсия КМ. По результатам гистологической, иммуногистохимической и молекулярно-генетической диагностики опухолевой ткани верифицирована низкодифференцированная нейробластома без амплификации *MYCN*, делеции 1p. Инициальная лабораторная диагностика выявила повышение уровня онкомаркеров в крови (NSE, ЛДГ, ферритин) и моче (повышение суточной экскреции ВМК, ГВК).

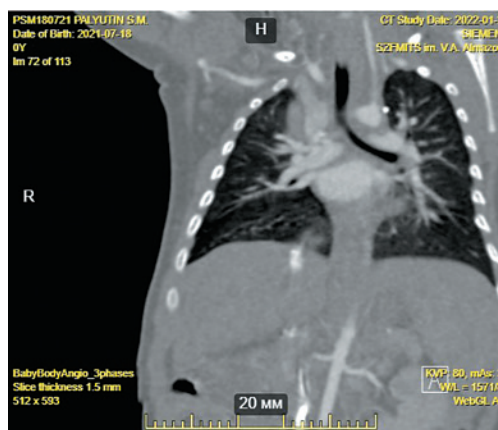


Рис. 10. КТ ОГК: уменьшение образования верхнего средостения (11 x 8,5 x 11мм)

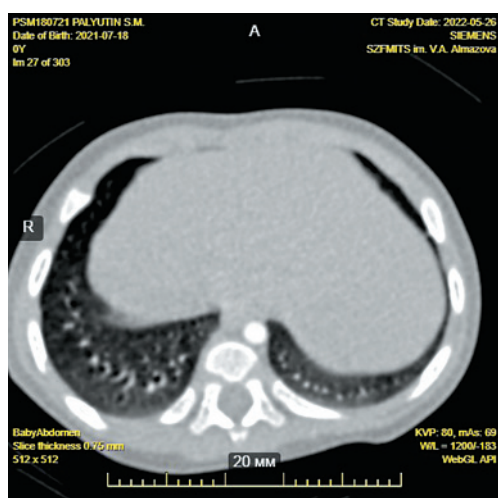


Рис. 11. МРТ ОБП: уменьшение размеров печени, регресс метастазов

На основании результатов обследования пациенту установлен диагноз прогрессирующей низкодифференцированной НБ заднего средостения с метастатическим поражением печени, 4S стадия по INSS, MS стадия по INRGSS, без амплификации *MYCN*, делеции 1p. Осложнениями основного диагноза были ДН 2–3 ст., тяжелое нарушение питания, коагулопатия. Сопутствующим заболеванием был гипертрофический пилоростеноз (состояние после пилоротомии). Согласно рекомендациям протокола GPOH NB 2017 года, жизнеугрожающие осложнения, обусловленные прогрессированием НБ, являлись показаниями для инициации противоопухолевой терапии по схеме N4. Проведено 3 курса ПХТ с достижением хорошего частичного ответа в виде субтотального регресса опухоли средостения и метастатических очагов в печени с нормализацией ее размеров (рис. 10, 11). Терапия сопровождалась развитием трехростковой аплазии кроветворения, рецидивирующего нейтропенического энтероколита, перфорацией язвы желудка на фоне длительного стояния назоинтестинального зонда для энтерального питания. Все осложнения были своевременно купированы проведением многокомпонентной противомикробной терапии, язва желудка была ушита хирургическим путем.

Принимая во внимание инициально низкую группу риска, разрешение симптомов заболевания в ответ на ПХТ, согласно рекомендациям протокола GPOH NB 2017 года пациент переведен в группу динамического наблюдения. Терапия завершена в возрасте 5 месяцев. Период наблюдения на момент публикации составляет 15 месяцев без признаков прогрессирования болезни. Отдаленный прогноз благоприятный.

Клинический случай 2

Мальчик Е. от первой беременности (ЭКО), протекавшей без особенностей, первых срочных родов на 41 неделе с оценкой по шкале Апгар — 7/8 баллов, массой тела при рождении — 4 060 г, ростом — 55 см. Неонатальный период протекал без особенностей. В возрасте 1 месяца мама стала отмечать эпизоды учащения дыхания, сопровождавшегося втяжением мышц грудной клетки, кашель, беспокойство ребенка в периоды бодрствования. По данным рентгенографии и КТ ОГК, выполненных по месту жительства, диагностировано объемное образование верхних отделов заднего средостения с накоплением контрастного вещества (рис. 12, 13). При эхокардиографии выявлен открытый артериальный проток (ОАП = 2,5 мм), открытое овальное окно (2 мм). С учетом сочетанной патологии пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для дообследования. При физикальном осмотре на момент поступления со-

стояние ребенка было тяжелым за счет нарастающей дыхательной недостаточности (ЧДД 60–70/мин, сатурация — 94 %). По жизненным показаниям выполнена торакотомия, частичное удаление образования заднего средостения и на основании комплексной диагностики верифицирована низкодифференцированная нейробластома без амплификации гена *MYCN* и делеции 1p. Несмотря на выявление опухолевой популяции клеток с экспрессией GD2 в количестве 0,13–0,15 % методом иммунофенотипирования, согласно существующим критериям диагностики [4] это не расценено как метастатическое поражение КМ. При цитологическом и гистологическом исследовании КМ специфического поражения не определялось. Следует отметить, что несмотря на большой объем опухоли, инициально у пациента имело место лишь незначительное повышение NSE до 24,3 нг/мл, при этом уровень других онкомаркеров (ферритин, ЛДГ, ВМК, ГВК) оставался в пределах возрастной нормы. По результатам сцинтиграфии с ^{123}I -метайод-бензилгуанидином (МЙБГ) были получены данные за наличие очагового МЙБГ-позитивного образования в верхне-заднем средостении слева. Патологического накопления радиофармпрепарата в других участках тела не выявлено.

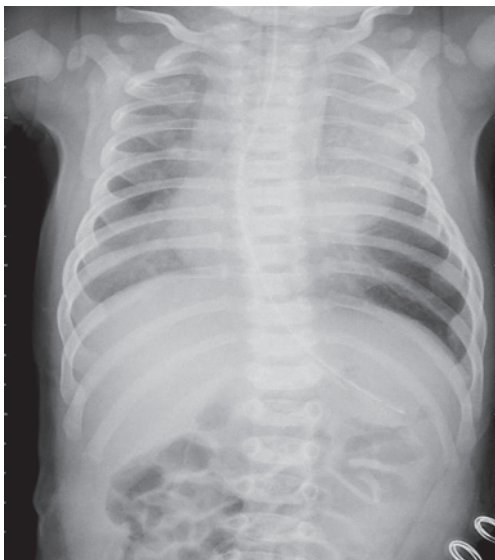


Рис. 12. Рентгенография ОГК: объемное образование верхнего средостения, смещение сердечной тени вправо

Выполненный объем диагностики позволил верифицировать диагноз низкодифференцированной нейробластомы заднего средостения, 2A стадии по INSS, L2 стадии по INRGSS с отсутствием неблагоприятных молекулярно-генетических альтераций, что соответствовало группе низкого риска и определяло тактику динамического наблюдения.

В возрасте 5 месяцев ребенок был повторно госпитализирован с целью коррекции ОАП, сопровождавшегося недостаточностью кровообращения 1 ст. Выполнены повторная торакотомия, лигирование ОАП и частичное удаление остаточного образования заднего средостения. Гистологическое, ИГХ и молекулярно-генетическое исследования ткани опухоли соответствовали первично установленному диагнозу. С учетом отсутствия данных за прогрессирование, пациент был оставлен в группе динамического наблюдения, и показания к противоопухолевой терапии на тот период времени отсутствовали.

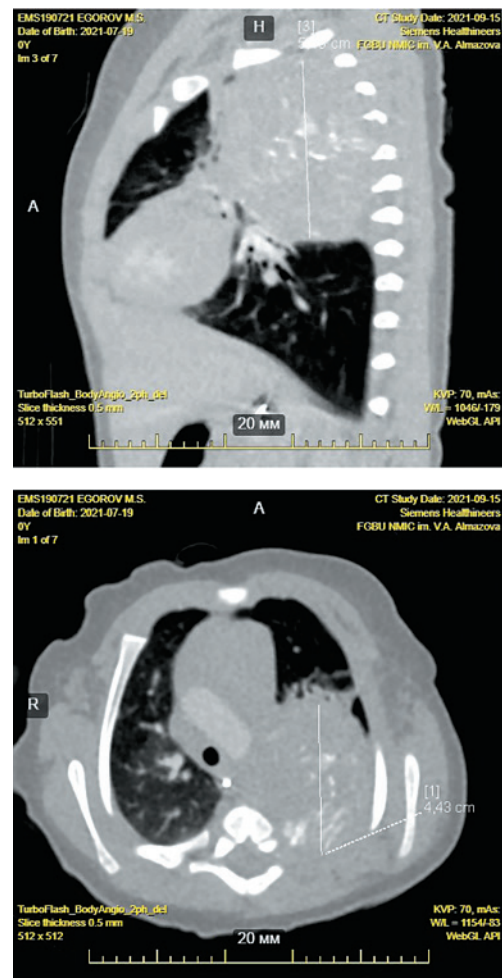


Рис. 13. КТ ОГК: в заднем средостении слева объемное образование размерами 44 x 36 x 52 мм с четкими ровными контурами, неравномерно накапливающее контрастный препарат, прилежит к задним отрезкам III–V ребра, к нисходящему отделу аорты, ветви левой легочной артерии, компримирует верхний и нижний долевыми бронхи с образованием субателектаза верхней доли левого легкого

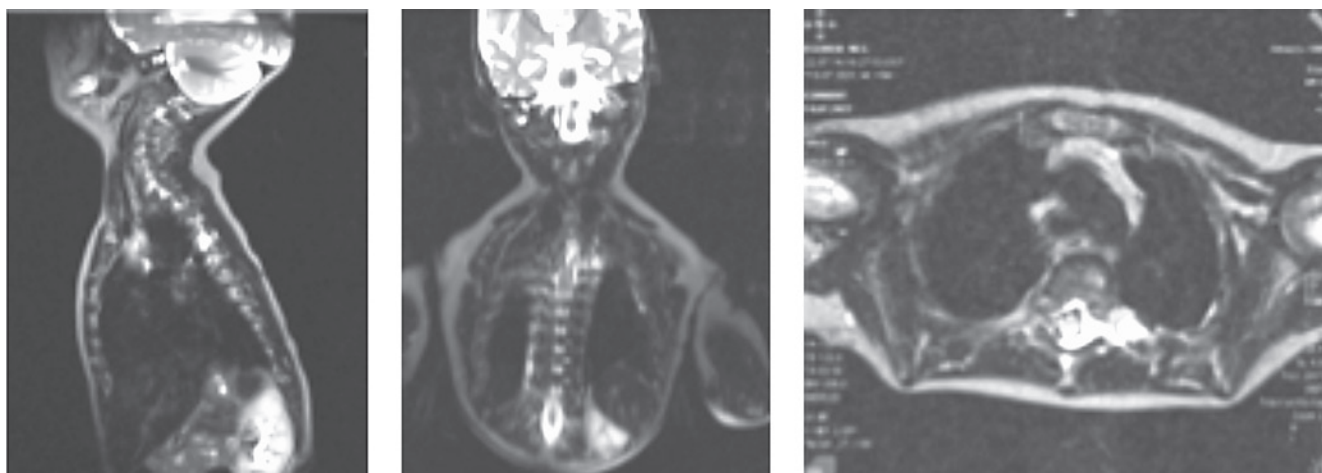


Рис. 14. МРТ средостения: структурные изменения паравертебрально слева в области межпозвонковых отверстий размерами 6 x 5 x 7мм

При плановом обследовании в возрасте 6 месяцев клинически и по данным МРТ диагностировано увеличение надключичного лимфатического узла до 21 x 12 x 15 мм с признаками ограничения диффузии и накоплением контрастного вещества. По результатам биопсии подтвержден метастаз низкодифференцированной НБ без стратифицирующих молекулярно-генетических альтераций, что соответствовало IV стадии заболевания. Следует отметить, что при исследовании КМ опухолевая популяция с экспрессией GD2 сохранялась в минимальном количестве 0,08 % по данным иммунофенотипирования, без определяемой опухолевой популяции клеток при цитологическом и морфологическом исследованиях.

Учитывая возраст пациента менее 18 месяцев и отсутствие амплификации гена *MYCN*, согласно рекомендациям протокола GPOH NB 2017 ребенку была показана инициация терапии для группы промежуточного риска. После проведения 6 курсов ПХТ альтернирующими курсами N5/N6 достигнута редукция опухоли на 95 % (рис. 14), что соответствовало частичной ремиссии основного заболевания.

Учитывая возраст ребенка (1 год), была продолжена поддерживающая ХТ по схеме N7 (№ 4) с последующим локальным облучением методом протонной лучевой терапии ввиду невозможности удаления остаточной опухоли. Период наблюдения на момент публикации составил 6 мес., прогноз для жизни благоприятный.

Клинический случай 3

Мальчик Н. от седьмой неотягощенной беременности (предыдущие — замершая беременность, медикаментозные аборты без медицинских

показаний), первых срочных родов с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов, массой тела при рождении — 2 680 г, ростом — 49 см. В неонатальном периоде отмечалась гипербилирубинемия новорожденных, получал фототерапию, в остальном без особенностей. В возрасте 11 месяцев мама обратила внимание на образование плотной консистенции в левой височной области, при этом в течение 2 месяцев не обращалась за медицинской помощью. В связи с увеличением образования обратились в стационар, где по данным МСКТ головного мозга, ОГК и ОБП были выявлены множественные очаги с мягкотканым компонентом с накоплением контрастного вещества в костях черепа (лобная, височная, верхняя и нижняя челюсти), объемное образование забрюшинного пространства, патологический очаг в воротах печени. При сцинтиграфии всего тела с Tc-технецием обнаружено специфическое поражение костей свода черепа, орбиты, ребер, позвонков, правой лопатки, подвздошных костей. Была выполнена лапаротомия с частичным удалением опухоли забрюшинного пространства, адреналэктомия, лимфаденэктомия, и на основании комплексной диагностики установлен диагноз низкодифференцированной нейробластомы левого надпочечника с метастазами в кости, печень, костный мозг, лимфатические узлы забрюшинного пространства, 4 стадия по INSS, M стадия по INRGSS, с отсутствием амплификации *MYCN*, делеции 1p, делецией 11q23, группа высокого риска. Все биохимические маркеры НБ (NSE, ЛДГ, ВМК, ГВК) были значительно повышены.

Объем противоопухолевой терапии включал 6 курсов ПХТ первой линии согласно протоколу

GPOH NB 2017, 3 курса ПХТ 2-й линии (иринотекан/темозоломид) с достижением частичного ответа, радиотерапию МЙБГ с последующей тандемной высокодозной ХТ с аутоТГСК. В посттрансплантационном периоде проведена локальная протонная лучевая терапия и 5 курсов иммунотерапии препаратом динутуксимаб бета в комбинации с курсами дифференцирующей терапии (изотретиноин). Осложнениями лечения были трехростковая аплазия кроветворения, нейтропенический энтероколит, вторичный нефросклероз левой почки. Программная терапия завершена в 2 года 6 месяцев с достижением полной ремиссии. Период без прогрессирования заболевания на момент написания статьи составил 9 месяцев. Тем не менее, учитывая инициальную группу риска заболевания, прогноз остается тревожным.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

НБ является самым частым видом злокачественных опухолей у детей первого года жизни, составляя до 28,6–35 % всех случаев заболевания в этой возрастной группе, характеризуется выраженной клинической и биологической гетерогенностью, что обуславливает трудности своевременной диагностики, различия в тактике лечения и прогнозе заболевания [8, 9]. Во всех из представленных нами случаев диагноз НБ был верифицирован у мальчиков в возрасте до 1 года, при этом каждый из них был уникален.

Клиническая картина при НБ может определяться локализацией первичной опухоли, метастатического поражения и/или проявлениями паранеопластического синдрома [4]. При этом следует отметить большое значение мультидисциплинарного подхода в диагностике НБ с целью верификации гистологического диагноза, стратифицирующих молекулярно-генетических альтераций и правильного стадирования [4]. Важно подчеркнуть необходимость сочетания анатомо-топографических (УЗИ, КТ, МРТ) и функциональных методов визуализации (сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -ДОФА), позволяющих оценить как размеры и локализацию первичной опухоли, так и распространенность процесса с характеристиками очагов отдаленного метастазирования. Кроме того, указанные радиоизотопные исследования, имея тропность к опухолям нейрогенной природы, будут способствовать проведению дифференциальной диагностики очаговых образований, мониторингу эффективности терапии и исключению рецидива заболевания [10]. На сегодняшний день изуче-

но достаточно большое количество опухолевых маркеров, имеющих высокую практическую ценность как для первичной диагностики, так и определения тактики лечения, мониторинга ответа на противоопухолевое лечение. Биохимические показатели, такие как ЛДГ, ферритин, НСЕ, суточная экскреция катехоламинов с мочой, могут служить маркерами роста опухоли, однако не являются строго специфичными, более того, у ряда больных не будет отмечаться их повышения, что подчеркивает необходимость использования комплексной диагностики [11]. В одном из представленных клинических случаев (№ 2) отсутствовало повышение указанных онкомаркеров, несмотря на наличие НБ больших размеров.

На сегодняшний день очевидно, что основными стратифицирующими факторами для НБ будут являться возраст пациента, стадия заболевания, наличие/отсутствие молекулярно-генетических альтераций (MYCN, 1p, 11q, ALK) [4, 12, 13]. Достигнутый врачами-специалистами по профилю консенсус и разработанные алгоритмы в рамках международных и российских клинических рекомендаций/гайдлайнов позволяют эффективно определять тактику ведения пациентов [4, 17].

НБ отличает ряд уникальных черт, таких как способность к спонтанной регрессии у детей раннего возраста даже с отдаленными метастазами, что нами продемонстрировано в *клиническом случае 1*, дифференцировке (созревание в ганглионеврому) и, напротив, к стремительному агрессивному развитию и бурному метастазированию [4, 14] — *клинический случай 3*. При этом надо отметить, что тяжелое состояние в дебюте заболевания и объем распространения опухоли не всегда являются предиктором неблагоприятного прогноза, что также подтверждается нашими клиническими наблюдениями (*клинический случай 1*). Обратной ситуацией могут быть случаи перехода локальных форм заболевания, отнесенных к группе низкого риска, в более агрессивную форму, требующую системной многокомпонентной противоопухолевой терапии (*клинический случай 2*).

Как известно, показания к проведению противоопухолевого лечения и необходимый объем будут значимо варьировать, от минимально интенсивной недлительной терапии, назначаемой с целью купирования жизнеугрожающих симптомов болезни (*клинический случай 1*), до применения высокотоксичных методов многокомпонентного длительного лечения (*клинический случай 2*) [15, 16].

Применение новых технологий в лечении НБ привело к значимому улучшению прогноза для жизни указанной когорты больных, при этом 10-летняя

ОВ по совокупности групп риска на сегодня составляет 65–75 % [18]. Наиболее актуальными остаются вопросы более углубленного изучения биологических особенностей НБ с применением методов секвенирования, суррогатных маркеров прогноза, использования опций таргетной и иммунотерапии в комбинации с химиотерапией в первой линии у пациентов с неблагоприятными факторами риска [19].

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день дифференцированная терапия НБ основана на различиях в клинических и биологических характеристиках опухоли и рассматривается как стандарт оказания медицинской помощи. Это позволяет адаптировать объем и интенсивность противоопухолевого лечения под каждого конкретного пациента с учетом наличия или отсутствия факторов неблагоприятного прогноза, что значительно не только в аспектах сохранения высоких показателей бессобытийной и общей выживаемости, но и минимизации лекарственно-индуцированной токсичности. Интенсификация терапии НБ с приме-

нием методов ВДХТ с аутоТГСК, а также иммунотерапии анти-GD2 моноклональными антителами (динутуксимаб-бета) позволяет достигать приемлемых результатов лечения даже в группах высокого риска с агрессивным течением заболевания. НБ представляет большой интерес для врачей-специалистов всех профилей, и только эффективная работа мультидисциплинарной команды позволит улучшать результаты лечения наших больных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301). / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301).

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

СХЕМЫ ЦИКЛОВ ХИМИОТЕРАПИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ У ДЕТЕЙ СОГЛАСНО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПРОТОКОЛА ГРОН НВ 2017 [4]

Цикл N4

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года
Доксорубицин	0,5 мг/кг/сут	15 мг/м ² /сут
Винкристин	0,025 мг/кг/сут	0,75 мг/м ² /сут макс - 2 мг
Циклофосфамид (ЦФ)	10 мг/кг/сут	300 мг/м ² /сут
Месна	3х2 мг/кг	3 х 60 мг/м ²
Гидратация	50 мл/кг/сут	2000 мл/м ² /сут

Цикл N5с

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года
Карбоплатин	5,2 мг/кг/сут в/в	160 мг/ м ² /сут в/в
Этопозид	4,2 мг/кг/сут в/в	100 мг/м ² /сут в/в
Виндезин	0,1 мг/кг/сут в/в	3 мг/м ² /сут в/в максимум 6 мг
Гидратация	3 000 мл/м ² /сут	3 000 мл/м ² /сут
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

Цикл N5

	Младенцы ≤ 1 года или дети <10 кг	Дети ≥ 1 года
Цисплатин	1,3 мг/кг/сут в/в	40 мг/м ² /сут в/в
Этопозид	4,2 мг/кг/сут в/в	100 мг/м ² /сут в/в
Виндезин	0,1 мг/кг/сут в/в	3 мг/м ² /сут в/в максимум 6 мг
Гидратация	3 000 мл/м ² /сут	3 000 мл/м ² /сут
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

Цикл N6

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года
Винкристин	0,05 мг/кг/сут	1,5 мг/м ² /сут максимум 2 мг
Дакарбазин	6,7 мг/кг/сут	200 мг/м ² /сут
Ифосфамид	50 мг/мг/сут	1500 мг/м ² /сут
Доксорубицин	1 мг/кг/сут	30 мг/м ² /сут
Гидратация	3 000 мл/м ² /сут	3 000 мл/м ² /сут
Месна	30 мг/кг/сут	900 мг/м ² /сут
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

Цикл N7

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года
Циклофосфамид	5 мг/кг/сут	150 мг/м ² /сут
Месна	3 x 1 мг/кг	3 x 30 мг/м ²

Цикл N8

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года
Топотекан	0,033 мг/кг/сут	1,0 мг/м ² /сут
Циклофосфамид	3,3 мг/кг/сут	100 мг/м ² /сут
Этопозид	3,3 мг/кг/сут	100 мг/м ² /сут
Гидратация	3 000 мл/м ² /сут	3 000 мл/м ² /сут
Месна	3 x 0,7 мг/кг	3 x 20 мг/м ²
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

МЕС

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года и > 10 кг
Мелфалан	1,5 мг/кг/сут	45 мг/м ² /сут
Этопозид	40 мг/кг/сут	40 мг/м ² /сут
Карбоплатин	16,6 мг/кг/сут	500 мг/м ² /сут
ГСК	≥ 2 × 10 ⁶ CD34 клеток/кг	≥ 2 × 10 ⁶ CD34 клеток/кг
Гидратация	3 000 мл/м ² /сут	3 000 мл/м ² /сут
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

BuMeI

	Младенцы ≤ 1 года или дети < 10 кг	Дети ≥ 1 года и > 10 кг
Бусульфан	<9 кг 1 мг/кг, 9–<16 кг 1,2 мг/кг, 16–23 кг 1,1 мг/кг, >23–24кг 0,95 мг/кг, >34кг 0,8мг/кг на 1 введение	
Мелфалан	140 мг/м ² /сут	140 мг/м ² /сут
Гидратация	3000 мл/м ² /сут	3000 мл/м ² /сут
Клоназепам	0,025–0,1мг/кг/сут	0,025–0,1мг/кг/сут
ГСК	≥ 2 × 10 ⁶ CD34 кл/кг	≥ 2 × 10 ⁶ CD34 клеток/кг
Г-КСФ	5 мкг/кг/сут п/к	5 мкг/кг/сут п/к

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2008;55(1):97–120.
2. Yang RK, Sondel PM. Anti-GD2 Strategy in the treatment of neuroblastoma. *Drugs of the Future* 2010;35(8):665–673. DOI: 10.1358/dof.2010.35.8.1513490.
3. Kaatsch P, Spix C. German Childhood Cancer Registry - Report 2013/14 (1980-2013). In: Mainz: Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology, and Informatics IMBEI) at the Universitiy Center of the Johannes Gutenberg University; 2014.
4. Simon T, Hero B, Schulte JH, et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr* 2017;229:147–167. DOI: 10.1055/s-0043-103086.
5. Nour-Eldin NE, Abdelmonem O, Tawfi k AM, et al. Pediatric primary and metastatic neuroblastoma:

MRI findings: pictorial review. *Magn Reson Imaging* 2012;30(7):893–906. DOI: 10.1016/j.mri.2012.02.028.

6. Терновая Е.С., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В. и др. Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2019;6(3):31–43.
7. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):298–303. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6876. Epub 2008 Dec 1. PMID: 19047290; PMCID: PMC2650389.
8. Cheung NK, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013;13(6):397–411. DOI: 10.1038/nrc3526.
9. Heck JE, Ritz B, Hung RJ, et al. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:125–43. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x.

10. Pfluger T, Schmied C, Porn U, et al. Integrated imaging using MRI and 123I metaiodobenzylguanidine scintigraphy to improve sensitivity and specificity in the diagnosis of pediatric neuroblastoma. *American Journal of Roentgenology*, 2003;181(4):1115–1124. DOI:10.2214/ajr.181.4.1811115.

11. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16078. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78.

12. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*, 2009. 27(2):289–97. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6785.

13. London WB, Boni L, Simon T, et al. The role of age in neuroblastoma risk stratification: the German, Italian, and children's oncology group perspectives. *Cancer Lett*, 2005. 228(1–2):257–66. DOI: 10.1016/j.canlet.2004.12.054.

14. Garrett M, Brodeur. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res*. 2018;372(2):277–286. DOI: 10.1007/s00441-017-2761-2.

15. Park JR, Kreissman SG, London WB, et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma. *JAMA*. 2019;322(8):746–755. DOI: 10.1001/jama.2019.11642.

16. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenbom SL, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3008–3017. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4648.

17. Клинические рекомендации. Нейробластома, дети. НОДГО, 2020.

18. Berthold F, Ernst A, Hero B, et al. Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer*. 2018;119: 282–290. DOI: 10.1038/s41416-018-0169-8.

19. Cañete A. High-risk neuroblastoma: where do we go? *Annals of Oncology*, 2020;31(3):326–327. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.12.003.

Информация об авторах:

Лапаева Светлана Игоревна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и ТКМ для детей ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Диникина Юлия Валерьевна., к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, заведующий НИЛ детской нейроимуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Lapaeva Svetlana I., hematologist Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre;

Dinikina Yulia V., PhD, Head Department of pediatric oncohematology and BMT of Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.8-053.2-006

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКОЙ БИОПСИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Куканов К. К.¹, Воинов Н. Е.^{1, 2}, Песков В. А.³, Улитин А. Ю.^{1, 2, 4},
Диконенко М. В.¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт мозга человека имени Н. П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Воинов Никита Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nik_voin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.04.2023
и принята к печати 28.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Одним из основных методов диагностики глубинных поражений головного мозга является стереотаксическая биопсия (СТБ). СТБ обладает рядом преимуществ по сравнению с обычной интраоперационной биопсией, так как она менее травматична и безопасна, особенно у пациентов в тяжелом состоянии. Однако наиболее частыми осложнениями СТБ являются кровоизлияния, их риск может варьироваться от 0,9 % до 59,8 % в зависимости от данных различных авторов. Внутречерепные кровоизлияния — серьезные осложнения при хирургическом лечении опухолей головного мозга, особенно при биопсии с использованием стереотаксической техники.

Цель исследования. Оценить риск внутречерепных кровоизлияний при СТБ опухолей головного мозга и изучить возможные факторы, влияющие на этот риск, такие как вовлеченность в неопластический процесс областей головного мозга, пол и возраст пациента, степень анаплазии опухоли и использование различных стереотаксических

аппаратов. **Материалы и методы.** Было проведено ретроспективное исследование данных 20 пациентов, которым выполняли СТБ опухолей головного мозга. Проанализированы клинические данные, результаты обследования, включая коагулограмму и агрегатограмму, а также данные о вовлеченности в неопластический процесс различных анатомических областей мозга, степени злокачественности новообразования и использовании конкретного стереотаксического аппарата. **Результаты.** Был выполнен анализ частоты и структуры геморрагических осложнений СТБ, выявлены прогностические факторы высокого риска и предложены профилактические меры для снижения числа кровоизлияний. **Выводы.** Введение в практику современного стереотаксического аппарата CRW Radionics снизило частоту и тяжесть геморрагических осложнений после СТБ в два раза. Лимфопрролиферативный процесс и глиобластомы имеют более высокую частоту кровоизлияний, однако в первом случае они чаще всего клинически незначимые. Выявлена связь между степенью анаплазии астроцитарной опухоли и тяжестью кровоизлияния. Пути снижения рисков внутричерепных кровоизлияний при СТБ опухолей могут быть: тщательное предоперационное планирование траектории биопсии; использование информативных методов нейровизуализации при планировании траектории введения биопсийной иглы; использование современных стереотаксических систем нейрохирургом, прошедшим дополнительную специализацию и обучение работе на данном аппарате; использование современных биопсийных канюль. Кроме того, целесообразно применение предоперационной превентивной гемостатической терапии у больных с подозрением на высокую степень анаплазии опухоли.

Ключевые слова: биопсия, нейроонкология, опухоль головного мозга.

Для цитирования: Куканов К.К., Воинов Н.Е., Песков В.А., Улитин А.Ю., Диконенко М.В. Геморрагические осложнения при стереотаксической биопсии опухолей головного мозга. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(3):24-37. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-24-37.

HEMORRHAGIC COMPLICATIONS DURING STEREOTACTIC BIOPSY OF BRAIN TUMORS

Kukanov K. K.¹, Voinov N. E.^{1, 2}, Peskov V. A.³, Ulitin A. Yu.^{1, 2, 4},
Dikonenko M. V.¹

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

³ Institute of the Human Brain named after N. P. Bekhtereva, Saint Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Voinov Nikita E.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: nik_voin@mail.ru

Received 07 April 2023; accepted 28 April 2023.

ABSTRACT

Relevance. Stereotactic biopsy (STB) is one of the main methods for diagnosing deep brain lesions. STB has several advantages over conventional intraoperative biopsy, as it is less traumatic and safer, especially for patients in critical condition. However, the most common complications of STB are hemorrhages, with a risk ranging from 0.9 % to 59.8 % depending on various studies. Intracranial hemorrhages are serious complications of surgical treatment of brain tumors, especially during biopsy using stereotactic techniques. **Objective.** To assess the risk of intracranial hemorrhages during STB of brain tumors and investigate possible factors influencing this risk, such as involvement of different brain regions in the neoplastic process, patient's gender and age, degree of malignancy of the tumor, and use of different stereotactic devices. **Materials and Methods.** A retrospective study of data from 20 patients who underwent STB of brain tumors was conducted. Clinical data, examination results including coagulogram and aggregatogram, as well as data on involvement of different anatomical brain regions in the neoplastic process, degree of malignancy of the tumor, and use of a specific stereotactic device were analyzed. **Results.** Analysis of the frequency and structure of hemorrhagic complications of STB was performed, prognostic factors for high risk were identified, and preventive measures were proposed to reduce the number of hemorrhages. **Conclusions.** The introduction of the modern CRW Radionics stereotactic device into practice has reduced the frequency and severity of hemorrhagic complications after STB by two times. Lymphoproliferative processes and glioblastomas have a higher frequency of hemorrhages, but in most cases, they are clinically insignificant. There is a correlation between the degree of anaplasia of astrocytic tumors and the severity of hemorrhages. Ways to reduce the risks of intracranial hemorrhages during STB of brain tumors may include: careful preoperative planning of the biopsy trajectory; use of informative neurovisualization methods in

planning the needle insertion trajectory; use of modern stereotactic systems by neurosurgeons who have undergone additional specialization and training on the specific device; use of modern biopsy needles. In addition, it is advisable to consider preoperative preventive hemostatic therapy in patients suspected of having a high degree of tumor anaplasia.

Key words: biopsy, brain tumor, neurooncology.

For citation: Kukanov KK, Voinov NE, Peskov VA, Ulitin AY, Dikonenko MV. Hemorrhagic complications during stereotactic biopsy of brain tumors. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):24-37. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-24-37.

Список сокращений: ИГХ — иммуногистохимия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СТБ — стереотаксическая биопсия.

ВВЕДЕНИЕ

СТБ является основным методом диагностики глубинных поражений головного мозга и самой распространенной стереотаксической процедурой [1–4]. История стереотаксиса началась в конце 1940-х годов, когда возникла необходимость разработки минимально инвазивных методик нейрохирургических вмешательств. Первый стереотаксический аппарат был разработан Шпигелем (Spiegel) и Виксом (Wycis) и впоследствии усовершенствован Лекселлом (Lars Leksell). В 1949 году Лекселл сообщил о первом успешном применении стереотаксического аппарата, который был «легким в использовании и практичным в рутинной клинической работе» [5, 6].

Последнее десятилетие характеризуется интенсивным развитием малоинвазивной хирургической техники и широким ее внедрением в клиническую практику нейрохирургических стационаров. И в нашей стране, и за рубежом за указанный период отмечается значительный рост активности использования стереотаксических методик. Это касается как функциональных стереотаксических вмешательств, так и операций, выполняемых у пациентов с очаговыми патологическими образованиями головного мозга [3–9].

С развитием ангиографии, рентгена, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), методика предоперационного планирования для СТБ стала более совершенной.

Это позволило расширить показания и возможности для проведения СТБ. Метод имеет ряд преимуществ перед обычной интраоперационной биопсией, так как он менее травматичен и более безопасен, особенно у пациентов в тяжелом состоянии [3, 5, 6, 14, 16]. Техника СТБ постоянно совершенствуется, что позволяет более точно диагностировать патологические образования головного мозга. Морфологическая верификация опухоли имеет решающее значение для определения тактики лечения пациента. Знание гистологического диагноза необходимо для правильного планирования лечения опухолей головного мозга (лучевая и химиотерапия), а также для определения прогноза заболевания.

Одним из самых частых осложнений СТБ являются кровоизлияния. Риск кровоизлияний варьирует в зависимости от различных факторов и может составлять от 0,9 % до 59,8 % [11, 16, 24]. Поэтому необходимо тщательное наблюдение за пациентами после проведения СТБ, своевременное выявление и лечение возможных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проведен ретроспективный анализ СТБ у 20 больных с объемными образованиями головного мозга, выполненных на базе РНХИ им. А. Л. Поленова. Оценены риски послеоперационных геморрагических осложнений и возможные методы их снижения. Каждый пациент проходил предоперационную подготовку, в которую входило:

- осмотр неврологом, нейрохирургом, отоларингологом, терапевтом, анестезиологом;
- оценка функциональной активности по шкале Карновского на момент поступления и на момент выписки из стационара;
- оценка данных лабораторных и инструментальных методов исследования;

– предоперационная разметка и планирование СТБ.

Стереотаксическая биопсия выполнялась на аппаратах рамного стереотаксиса (CRW Radionics, Laitinen), безрамного стереотаксиса (Radionics OmniSight) (рис. 1).

Стереотаксическая разметка выполнялась на компьютерном томографе. СТБ проводилась по общепринятой методике биопсийной канюлей с боковым окном (CRW Radionics), биопсийной канюлей с прямым ходом (Laitinen).

Алгоритм выполнения стереотаксической биопсии с применением разных аппаратов включает 4 этапа:

1 этап — фиксация стереотаксической рамы (в случаях использования рамных систем).

2 этап — стереотаксическая мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). При планировании стереотаксической биопсии используется тонкосрезовое сканирование с шагом в 1 мм в аксиальной плоскости.

3 этап — планирование процедуры стереотаксической биопсии. Результатом планирования является определение координат X, Y, Z (точки входа, целевой точки), углов на дуге с учетом выбранной стороны и кольца стереотаксической системы и дистанции между точкой входа и заданной целью. По полученным координатам на координирующей раме последовательно собирается стереотаксическая система (рис. 1а).

4 этап — забор биопсийного материала. СТБ проводилась по общепринятой методике биопсийной канюлей с боковым окном (CRW Radionics), биопсийной канюлей с прямым ходом (Laitinen).

На наш взгляд, целесообразно внутривенное введение во время премедикации препаратов транексамовой кислоты (при отсутствии противопоказаний) с целью обеспечения надежного гемостаза.

На следующий день после проведенной биопсии выполнялась контрольная МСКТ головного мозга с целью исключения кровоизлияний.

В дальнейшем проводилась итоговая гистологическая верификация на постоянных препаратах, а также иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.

Все пациенты были разделены на две группы: первая группа больных включала в себя 9 (45 %) биопсий стереотаксическим аппаратом Laitinen, вторая группа — 9 (45 %) биопсий стереотаксическим аппаратом CRW Radionics. Пациенты, которым СТБ выполнялась безрамной системой Radionix Omnisight, были выделены из общего числа пациентов, для сравнения не включались, ввиду того, что выполнение безрамной нейронавигации отличается от рамной навигации по методике выполнения, выборка из 2 случаев мала и не может быть оценена статистически.

При возникновении геморрагических осложнений производилась оценка их значимости по данным клинической картины и компьютерной томографии головного мозга. Все кровоизлияния были разделены на две группы: клинически значимые и клинически незначимые. Объем (V) гематомы в мм³ оценивался в программе Slicer 3D v 4.2, в зависимости от объема выставлялась балльная оценка по предложенной шкале.

Статистическая оценка проводилась в программе Matlab Statistics Toolbox v. R2017 и Open Office Calc v. 4.1.4.

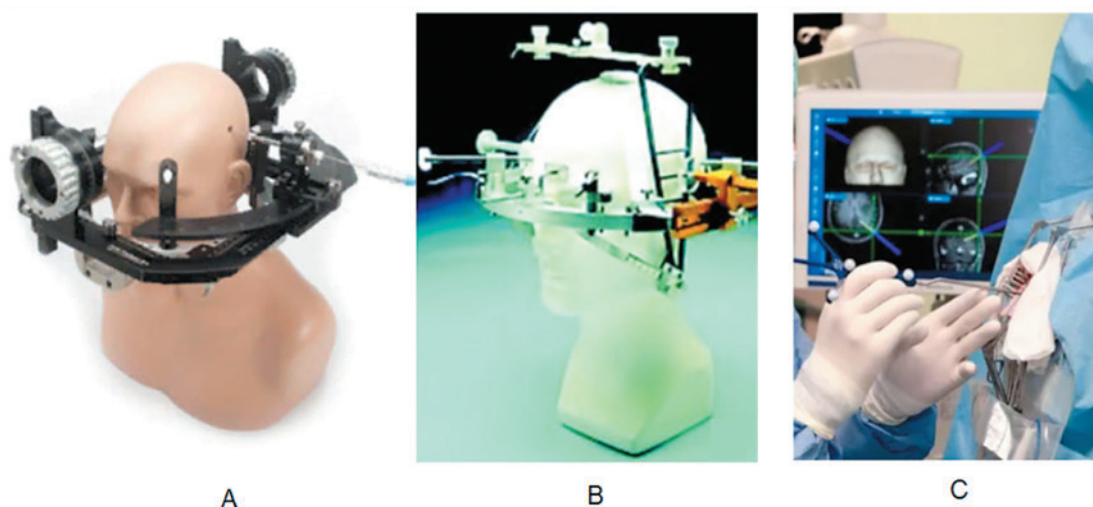


Рис. 1. Применяемые методы стереотаксиса. А — стереотаксическая система CRW Radionics. В — стереотаксический аппарат L. V. Laitinen. С — безрамная система навигации Radionics OmniSight

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемую группу вошло 20 пациентов с опухолями головного мозга, которым была произведена СТБ (14 мужчин и 6 женщин). Более половины пациентов (55 %) входили в группу трудоспособного населения (рис. 2).

Возраст пациентов, подвергшихся стереотаксической биопсии, варьировал в диапазоне от 24 до 78

лет, со средним возрастом 57,5 года. Время от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза варьировало от 0,5 до 12 месяцев, с медианой начала развития клинической симптоматики, составляющей 1,5 месяца, как показано на рисунке 3.

Анализ проведенной выборки показал, что все лимфомы в данной когорте были первичными неходжкинскими лимфомами центральной нервной системы.

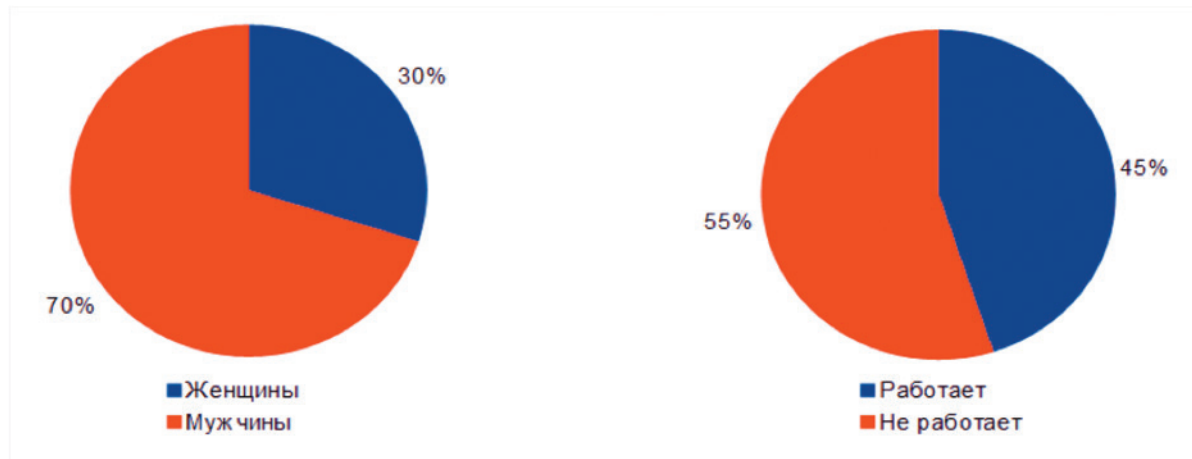


Рис. 2. Распределение больных по полу и трудовому статусу

Заключительный гистологический диагноз

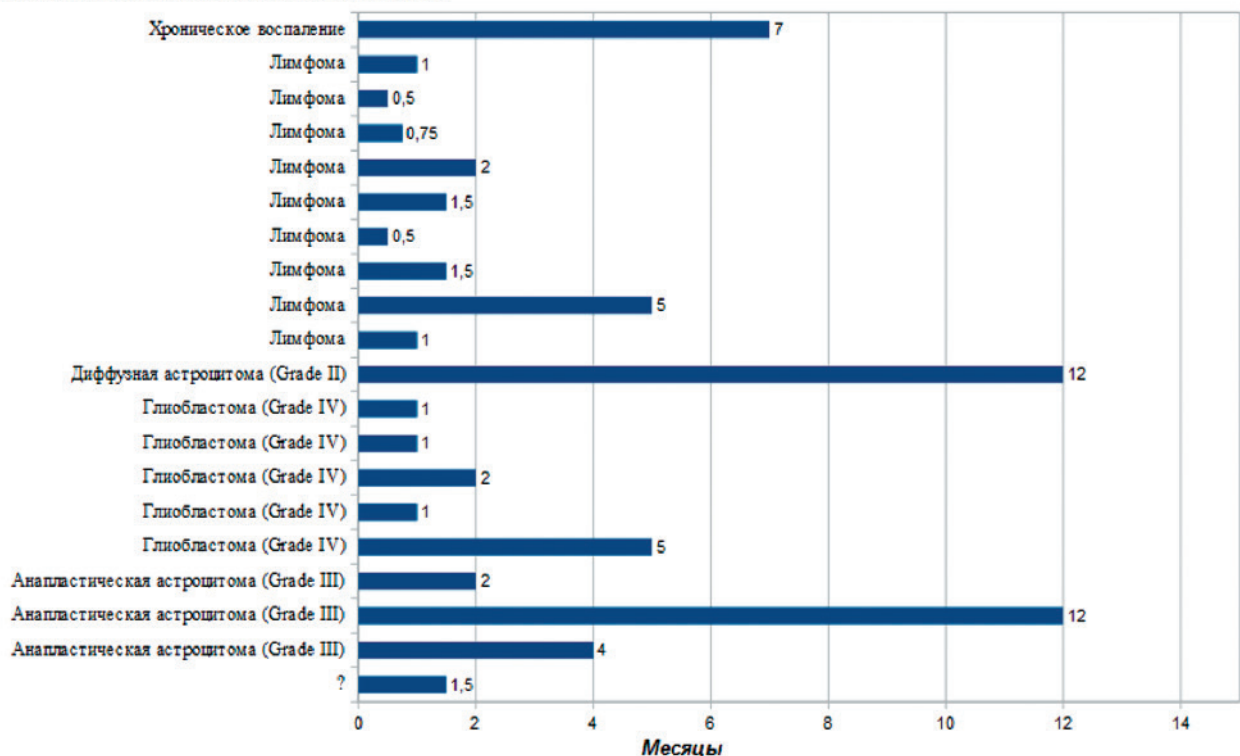


Рис. 3. Анамнез заболевания: зависимость времени начала (месяцы (n)) развития клинической симптоматики от гистологического диагноза

Интересно отметить, что имела тенденция к сокращению сроков от появления первых симптомов до поступления в стационар в зависимости от степени злокачественности опухоли. Для диффузной астроцитомы это время составило 12 месяцев, для анапластической астроцитомы — в среднем 10 месяцев, для глиобластомы — в среднем 2 месяца, а для лимфопролиферативного процесса — в среднем 1,5 месяца.

У одного пациента заключительный гистологический диагноз не был получен, и ИГХ для дальнейшей классификации диагноза находится в работе. Это может повлиять на окончательную интерпретацию результатов исследования и требует дополнительного анализа.

Медиана по шкале Карновского как на момент поступления, так и на момент выписки составляла 60 % (рис. 4).

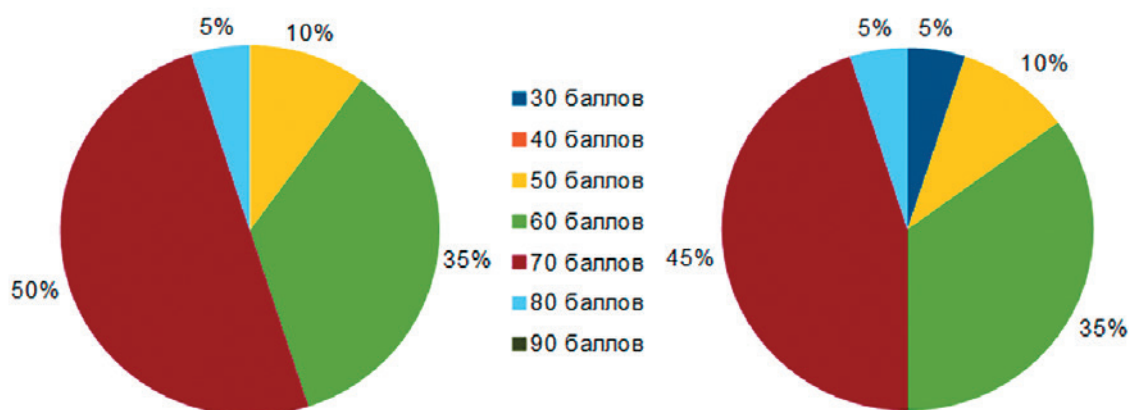


Рис. 4. Оценка по шкале Карновского на момент поступления и на момент выписки

Таблица 1. Неврологическая симптоматика на момент поступления и состояние глазного дна

Симптом	Абсолютные значения	(%)
Головная боль	11	55%
Поражение черепных нервов	1	5%
Парциальные припадки	2	10%
Генерализованные эпилептические припадки	1	5%
Медленно развивающиеся моно и гемипарезы	5	25%
Интеллектуально-мнестические нарушения	15	75%
Головокружение	6	30%
Инсультобразное начало (резкое нарушение речи или парезы)	3	15%
Изолированная рвота	1	5%
Расстройство походки	12	60%
Выпадение полей зрения	7	35%
Застойные диски зрительных нервов	3	15%

Высокая частота психических нарушений (75 %) является значимым фактором в данной группе пациентов, что делает затруднительным сбор анамнеза у большинства больных. Головная боль отмечена у 55 % пациентов, атаксия — у 60 % пациентов. Выпадение полей зрения наблюдалось у 35 % больных, а застойные диски зрительных нервов отмечены в 15 % наблюдений (табл. 1).

Оценка послеоперационных геморрагических осложнений

Всем пациентам после биопсии выполнялся послеоперационный МСКТ контроль. Послеоперационные кровоизлияния делились на клинически значимые и клинически незначимые (табл. 2).

Для перевода качественных признаков кровоизлияния в количественные нами была введена балльная система оценки (рис. 5).

Всего при интроскопии обнаружено наличие кровоизлияния в 40 % наблюдений (8 случаев). Из них клинически незначимые в 25 % (5 случаев), крупное диффузное кровоизлияние с клинической картиной в 5 % (1 случай), внутрижелудочковое с выраженной клинической картиной в 10 % (2 случая). Путем объемного рендера определен объем кровоизлияний в каждом случае (рис. 6).

В 90 % случаев проводилось экспресс-гистологическое исследование материала. Мы провели оценку результатов экспресс-биопсии на соответствие совпадения с окончательным гистологическим заключением (рис. 7).

В нашей выборке расхождение результатов экспресс-биопсии и результатов заключительного гистологического диагноза по типу опухоли (нейроэпителиальная, лимфопролиферативная) составила 16,6 %.

Таблица 2. Частота и тяжесть послеоперационных кровоизлияний

Тип кровоизлияния	Баллы	Абсолютные значения	%
Малое точечное в зоне биопсии или по ходу иглы без клинической картины (объем < 300 мм ³)	1	4	20,00% (4/20)
Малое точечное с неврологической клиникой	2	0	0,00% (0/20)
Крупное диффузное без клинической картины (объем > 300 мм ³)	3	1	5,00% (1/20)
Крупное диффузное с клинической картиной (объем > 300 мм³)	4	1	5,00% (1/20)
Внутрижелудочковое	5	2	10,00% (2/20)
ВСЕГО		40,00% (8/20)	

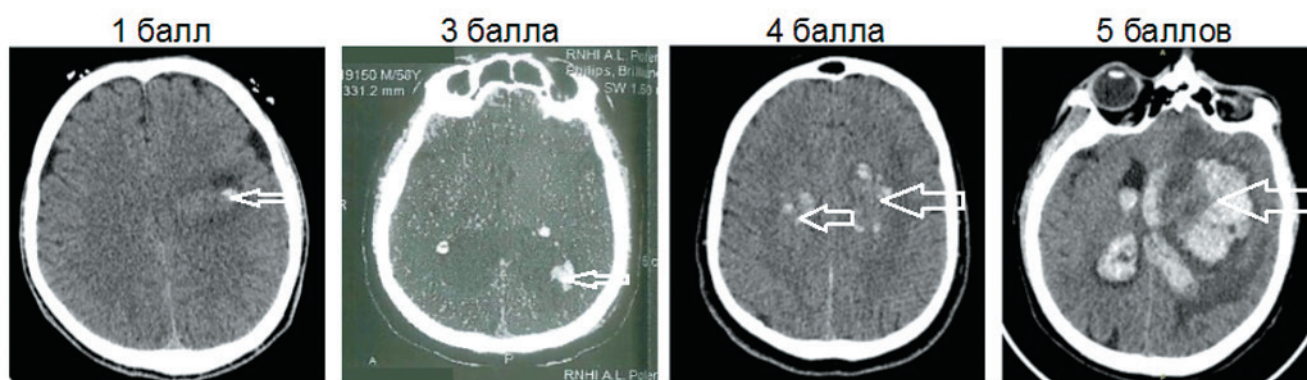


Рис. 5. Примеры соответствия объема кровоизлияния предложенным баллам

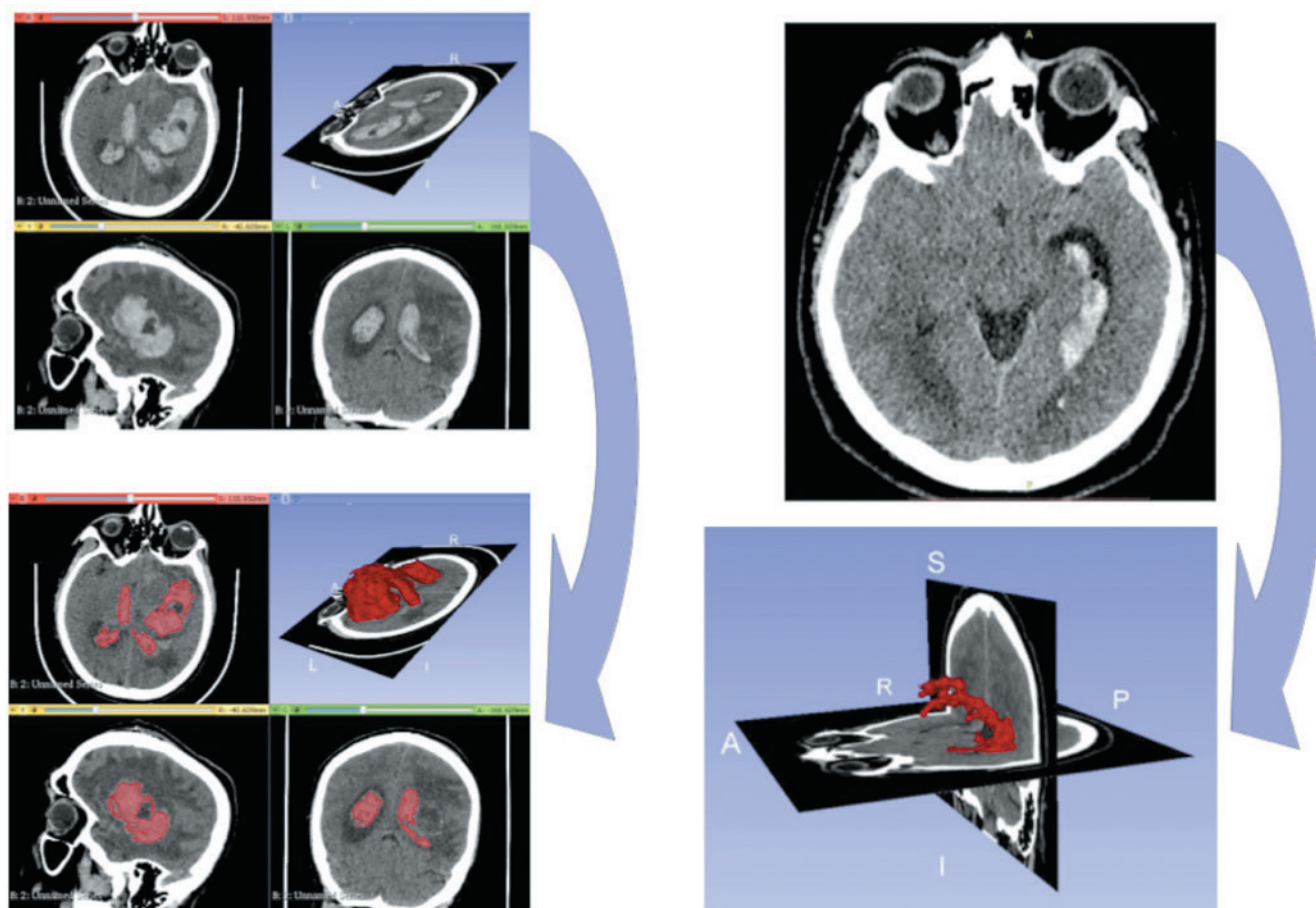


Рис. 6. Пример сегментации кровоизлияний и подсчет объема по данным компьютерной томографии



Рис. 7. Распределение заключительных гистологических диагнозов

ОБСУЖДЕНИЕ

Высокая частота кровоизлияний в данной выборке (40 %) потребовала поиска факторов риска данных осложнений. Некоторые из этих факторов могут быть клинически значимыми (15 %), а неко-

торые — клинически незначимыми (25 %). Предполагаемые факторы риска включают: метод стереотаксиса; степень анаплазии опухоли; локализацию и объем патологического процесса; состояние системы свертывания крови; пол и возраст пациентов; опыт хирурга (рис. 8).



Рис. 8. Блок-схема: возможные факторы, влияющие на вероятность развития геморрагических осложнений

Таблица 3. Сводная таблица объемов, тяжести кровоизлияний, гистологических диагнозов и исходов

Стереотаксический аппарат	Бальная шкала	Объем кровоизлияния мм ³	Гистологический диагноз	Оценка по шкале Карновского до операции и на момент выписки (перевода)
<i>1 группа (9 операций)</i>				
Laitinen	1	133,21	Лимфома	60-60
Laitinen	1	268,12	Лимфома	80-80
Laitinen	3	320	Анапластическая астроцитома (Grade III)	50-50
Laitinen	5	9166,59	Глиобластома (Grade IV)	50-50
Laitinen	5	96453,6	Лимфома	60-30
<i>2 группа (9 операций)</i>				
CRW Radionics	1	212,08	Анапластическая астроцитома (Grade III)	70-70
CRW Radionics	1	295,7	Лимфома	60-60
CRW Radionics	4	2805,23	Глиобластома (Grade IV)	70-60

Проведем анализ каждого из факторов отдельно:
1) Стереотаксический метод.

Все пациенты были разделены на две группы: первая группа больных включала в себя 9 (45 %) биопсий стереотаксическим аппаратом Laitinen, вторая группа — 9 (45 %) биопсий стереотаксическим аппаратом CRW Radionics (табл. 3).

Стереотаксический аппарат Laitinen показал более высокий абсолютный риск кровоизлияния при выполнении стереотаксической биопсии по сравнению с аппаратом CRW Radionics. Абсолютный риск кровоизлияния составил 55,55 % для аппарата Laitinen и 33,3 % для аппарата CRW Radionics.

Риск клинически значимого кровоизлияния также был выше при использовании аппарата Laitinen (22 %) по сравнению с аппаратом CRW Radionics (11 %) ($p < 0,05$). Относительный риск при использовании аппарата Laitinen был в 1,66 раза выше, чем при использовании аппарата CRW Radionics. Частота клинически значимого кровоизлияния также была в два раза выше при использовании аппарата Laitinen по сравнению с аппаратом CRW Radionics. Разница в риске между двумя аппаратами была статистически значима ($p < 0,05$), что указывает на наличие достоверной разницы между ними.

Клинически значимые кровоизлияния в первой группе оперированных пациентов ($V = 9\,166,59\text{ мм}^3$ и $V = 96\,453,6\text{ мм}^3$) были субэпендимарными, проявлялись выраженным неврологическим дефицитом и имели высокий риск развития витальных

расстройств. Вторая группа пациентов не имела таких тяжелых осложнений, и единственное значимое кровоизлияние ($V = 2\,805,23\text{ мм}^3$) было диффузным в строме опухоли. В одном наблюдении (5 %) потребовалось удаление внутримозговой гематомы с установкой вентрикулярного дренажа. Однако летальность составила 0 %.

Общее количество баллов (по нашей шкале тяжести кровоизлияния), набранных в первой группе больных, составило 15, во второй группе — 6 баллов.

2) Степень злокачественности опухоли.

Для каждого вида опухоли оценивалась частота кровоизлияний, количество баллов по нашей шкале тяжести кровоизлияний (табл. 4).

Риск кровоизлияния при лимфопролиферативном процессе составил 44 %, однако клинически значимое кровоизлияние наблюдалось только в 11 % наблюдений. Риск кровоизлияния при глиобластоме составил 40 %, оба кровоизлияния были клинически значимыми. По данным корреляционного анализа Спирмена имеется прямая связь ($p = 0,05$) между степенью атипизации астроцитарной опухоли и тяжестью кровоизлияния.

3) Локализация и объем опухоли.

Локализация процесса оценивалась по данным магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии головного мозга. У 19 пациентов (95 %) на момент поступления имелись очаги поражения более чем в одной анатомической области головного мозга (табл. 5).

Таблица 4. Распределение гистологических диагнозов (оценка частоты и тяжести кровоизлияний)

Гистологический диагноз	Количество	Частота кровоизлияний всего (%) баллы
Лимфома	9	4/9 (44%) 1+1+1+5
Астроцитома диффузная (Grade II)	1	0 (0%) 0
Астроцитома анапластическая (Grade III)	3	2/3 (67%) 1+3
Глиобластома (Grade IV)	5	2/5 (40%) 5+4
Хроническое воспаление	1	0 (0%) 0
Нет окончательного диагноза требуется (ИГХ).	1	0 (0%) 0

Поражение мозолистого тела наблюдалось у 14 (70 %) больных, что являлось основной из причин хирургической настороженности и принятия решения в пользу стереотаксической биопсии опухоли. Теменная доля поражена у 10 (50 %), перивентрикулярная зона у 8 (40 %) больных.

Нами произведена оценка степени распространенности неопластического процесса (количество

пораженных анатомических областей головного мозга) в зависимости от морфологии опухоли (табл. 6).

При лимфомах мозолистое тело поражено в 55 % случаев, базальные ганглии поражены в 22 % случаев, таламус был интактен в 100 % случаев.

При глиобластомах в 80 % случаев патологический процесс располагался перивентрикулярно, мозолистое тело поражено в 80 % наблюдений. Ба-

Таблица 5. Локализация опухоли

Локализация	Абсолютные значения	(%)
Лобная доля	7	35,00%
Височная доля	7	35,00%
Теменная доля	10	50,00%
Затылочная доля	4	20,00%
Базальные ганглии	3	15,00%
Таламус	3	15,00%
Перивентрикулярно	8	40,00%
Интравентрикулярно	1	5,00%
Мозжечок	2	10,00%
Мозолистое тело	14	70,00%

Таблица 6. Оценка степени распространенности опухоли в зависимости от ее гистологической структуры

Количество пораженных областей головного мозга	Морфология опухоли
5 5 6 2 2 2 2 1 3	Лимфома
4	Астроцитома диффузная (Grade II)
4 5 5	Астроцитома анапластическая (Grade III)
2 2 5 2 2	Глиобластома (Grade IV)

зальные ганглии и таламус интактны в 100 % случаев, при анапластических астроцитомах мозолистое тело поражено в 100 % случаев.

Корреляционный анализ показал слабую связь ($p = 0,286$) между количеством вовлеченных в патологический процесс областей головного мозга и тяжестью кровоизлияния.

4) Пол, возраст, состояние свертывающей системы.

По данным корреляционного анализа, имеется слабая связь ($p = -0,089$) между степенью тяжести кровоизлияния и возрастом больного, между тяжестью кровоизлияния и полом больного также имеется слабая связь ($p = 0,101$). На момент поступления всем пациентам оценивалась свертывающая система крови (коагулограмма, агрегатограмма). В нашем исследовании ни у одного больного с кровоизлиянием после СТБ изменений свертывающей системы крови до операции не наблюдалось.

5) Опыт хирурга.

Данный фактор нами в работе не оценивался.

ВЫВОДЫ

Подводя итог, мы можем сделать следующие выводы:

1. Риск кровоизлияния при СТБ не зависит от вовлеченных в неопластический процесс областей головного мозга ($p = 0,28$), пола и возраста пациента, что может указывать на то, что эти факторы не являются предсказателями развития кровоизлияния при данной процедуре.

2. Выявлена прямая корреляционная связь между степенью анаплазии астроцитарной опухоли и тяжестью кровоизлияния ($p = 0,05$), что может свидетельствовать о более высоком риске развития кровоизлияния при более агрессивных опухолях.

3. Лимфопролиферативный процесс и глиобластомы имеют более высокую частоту кровоизлияний, однако в первом случае они чаще всего клинически незначимые.

4. Введение в практику стереотаксического аппарата CRW Radionics снизило частоту и тяжесть геморрагических осложнений после СТБ в два раза, что может указывать на эффективность этого аппарата в снижении риска кровоизлияний ($p < 0,05$).

5. Мы придерживаемся мнения некоторых авторов (Grossman и др., 2005 г.) [18], что использование тактики, когда пациент без неврологического ухудшения выписывается в день проведения процедуры (по Kulkarni, 1998 г.) [19], кажется нецелесообразным, так как имеется риск отсроченных, клинически значимых геморрагических осложнений.

6. Пути снижения рисков внутричерепных кровоизлияний при СТБ опухолей могут быть: тщательное предоперационное планирование точки входа и траектории биопсии; использование современных стереотаксических систем нейрохирургом, прошедшим дополнительную специализацию и обучение работе на данном аппарате; использование современных биопсийных канюль. Кроме того, целесообразно применение предоперационной превентивной гемостатической терапии у пациентов с подозрением на высокую степень анаплазии опухоли.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Абраков Л.В. Основы стереотаксической нейрохирургии. Л.: Медицина, 1975. 232 с.
2. Аничков А.Д., Полонский Ю.З., Низковолос В.Б. Стереотаксические системы. СПб: Наука, 2006. 142 с.
3. Холявин А.И., Аничков А.Д. Методы наведения в современной стереотаксической нейрохирургии. М.: Российская академия наук, 2017. 170 с.
4. Холявин А.И. Принципы расчетной предоперационной подготовки многоцелевого стереотаксического наведения у пациентов с глиомами головного мозга: автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб. 2012.
5. Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery. Vol. 1 Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg. 2009.
6. Lumenta CB, Di Rocco C, Haase J, Mooij JJA. (eds.). Neurosurgery (European Manual of Medicine). Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg. 2010.
7. Куканов К.К., Зрелов А.А., Самочерных К.А. и др. Сравнительный анализ стереотаксического и эндоскопического методов биопсии опухолей головного мозга (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2020;12(1):64-70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX [Kukanov KK, Zrellov AA, Samochernykh KA, et al. Comparative analysis of stereotaxic and endoscopic methods of biopsy of brain tumors (literature review). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2020;12(1):64-70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX (In Russ.).]
8. Зрелов А.А., Куканов К.К., Самочерных К.А. и др. Использование эндоскопического и стереотаксического методов в хирургии опухолей головного мозга (клинические случаи). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2020;12(2):48-52. eLIBRARY ID: 42977467 EDN: VXPECQ

[Zrelav AA, Kukanov KK, Samochernykh KA, et al. Use of endoscopic and stereotactic methods in brain tumor surgery (clinical cases). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2020; 12(2):48-52. eLIBRARY ID: 42977467 EDN: VXPECQ (In Russ.).]

9. Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Читанова Т.В. и др. Первичные лимфомы центральной нервной системы. Вопросы эпидемиологии и лечения. Клинический пример междисциплинарного подхода в терапии. Трансляционная медицина. 2022;9(1):49-59. DOI: 10.18705/23114495-2022-9-1-49-59.

10. Кандель Э.И. Функциональная и стереотаксическая нейрохирургия. М.: Медицина, 1981. 368 с.

11. Гвоздев П.Б. Эволюция стереотаксической нейрохирургии: путь от функционального стереотаксиса до нейронавигации. Уральский нейроонкологический центр.

12. Шашкин Ч.С. Стереотаксическая биопсия опухолей головного мозга / Ч. С. Шашкин, Б. Б. Жетписбаев, Р. М. Абдугужина, Е. С. Жуков // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2013. № 4. С. 23-25.

13. Влияние степени резекции на первый и второй безрецидивный период у пациентов с первичной глиобластомой в Эру современной химиолучевой терапии / С. С. Скляр, А. Ю. Улитин, М. В. Мацко и др. // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2021. Т. 13, № 2. С. 125-132. EDN YXXCZX.

14. Скляр С.С., Мацко М.В. Влияние клинических и молекулярно-генетических характеристик на первый безрецидивный период у пациентов с глиобластомой в эру современной химиолучевой терапии. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):23-34. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-23-34

15. Чувашова О.Ю. Анализ результатов стереотаксической биопсии по данным магниторезонансной томографии и гистологического исследования при очаговом поражении головного мозга / О. Ю. Чувашова, А. Б. Грязов, К. Р. Костюк, Т. А. Малышева // Украинский нейрохирургический журнал. 2007. № 1. С. 40-43.

16. Kreth FW. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours a prospective study. / F. W. Kreth, A. Muacevic, R. Medele, K. Bise, T. Meyer, H. J. Reulen // Acta Neurochir (Wien). 2001. № 143(6): P. 539-45; discussion P. 545-6.

17. Pincus DW. Brainstem stereotactic biopsy sampling in children / D. W. Pincus, E. O. Richter, A. T. Yachnis, et al. // J Neurosurg (2 Suppl Pediatrics). 2006. № 104. P. 108-114.

18. Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z. Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies. Acta Neurochir (Wien). 2005

Jun;147(6):627-31; discussion 631. DOI: 10.1007/s00701-005-0495-5. Epub 2005 Apr 15. PMID: 15821863.

19. Kulkarni AV, Guha A, Lozano A, Bernstein M. Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. J Neurosurg. 1998 Jul;89(1):31-5. DOI: 10.3171/jns.1998.89.1.0031. PMID: 9647169.

Информация об авторах:

Куканов Константин Константинович, к.м.н., врач-нейрохирург, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова;

Воинов Никита Евгеньевич, аспирант кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры нейрохирургии СЗГМУ им. И. И. Мечникова;

Песков Виктор Александрович, врач-нейрохирург Института мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук;

Диконенко Михаил Викторович, ординатор кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kukanov Konstantin K., Ph.D. Neurosurgeon, senior researcher at the Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Voinov Nikita E., Post-graduate student of the Department of Neurosurgery with a course of neurophysiology of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, neurosurgeon, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, specialist in scientific and analytical work of the World-Class Research Center for Personalized Medicine;

Ulitin Alexey Yu., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurosurgery of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, Professor of the Department of Neurosurgery, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Peskov Viktor A., Neurosurgeon at the Institute of the Human Brain named after N. P. Bekhtereva;

Dikonenko Mikhail V., Resident of the Department of Neurosurgery with the Course of Neurophysiology of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.853-006

ЭПИЛЕПСИЯ У БОЛЬНЫХ С ГЛИОМАМИ: МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЧЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ

**Василенко А. В.^{1,2}, Улитин А. Ю.^{1,2}, Аблаев Н. Р.¹, Диконенко М. В.¹,
Мансуров А. С.¹, Шайхов М. М.¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Василенко Анна Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: vasilenko_anna@list.ru

Статья поступила в редакцию 05.04.2023
и принята к печати 28.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Эпилептические припадки являются общепризнанным симптомом первичных опухолей головного мозга, при их возникновении широко используются противосудорожные препараты. Данная статья посвящена опухоли-ассоциированной эпилепсии и применению противоэпилептических препаратов (ПЭП) у пациентов с глиомами. Рассмотрены общая частота и механизмы эпилептогенеза. Факторы, которые следует учитывать при использовании противоэпилептических препаратов, включая течение болезни и ее профилактику, наряду с ПЭП основной линии выбора (например, возможные побочные эффекты, фармакокинетика, явные побочные эффекты и влияние таких препаратов на общую выживаемость пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией). Наконец, рассмотрены области будущих исследований патофизиологии и использования противосудорожных препаратов у пациентов с глиомами.

Ключевые слова: глиома, противосудорожные препараты, судорожный приступ, эпилепсия.

Для цитирования: Василенко А.В., Улитин А.Ю., Аблаев Н.Р., Диконенко М.В., Мансуров А.С., Шайхов М.М. Эпилепсия у больных с глиомами: механизмы, лечение и влияние противосудорожной терапии. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):38-47. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-38-47.

EPILEPSY IN GLIOMA PATIENTS: MECHANISMS, MANAGEMENT, AND IMPACT OF ANTICONVULSANT THERAPY

Vasilenko A. V.^{1, 2}, Ulitin A. Yu.^{1, 2}, Ablaev N. R.¹, Dikonenko M. V.¹, Mansurov A. S.¹, Shaikhov M. M.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vasilenko Anna V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: vasilenko_anna@list.ru.

Received 05 April 2023; accepted 28 April 2023.

ABSTRACT

Seizures are a well-recognized symptom of primary brain tumors, and anticonvulsant use is common. This paper provides an overview of epilepsy and the use of anticonvulsants in glioma patients. Overall incidence and mechanisms of epileptogenesis are reviewed. Factors to consider with the use of antiepileptic drugs (AEDs) including incidence during the disease trajectory and prophylaxis along with considerations in the selection of anticonvulsant use (ie, potential side effects, drug interactions, adverse effects, and impact on survival) are also reviewed. Finally, areas for future research and exploring the pathophysiology and use of AEDs in this population are also discussed.

Key words: anticonvulsant, epilepsy, glioma, seizure.

For citation: Ulitin AYu, Vasilenko AV, Ablaev NR, Dikonenko MV, Mansurov AS, Shaikhov MM. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):38-47. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-38-47.

Эпилептические припадки являются общепризнанным симптомом первичных опухолей головного мозга и могут возникать в любой момент на всем протяжении периода заболевания и даже в первые недели после удаления опухоли. Приступы часто являются стимулом для обращения к врачу или говорят о прогрессировании заболевания, если диагноз уже известен, однако стоит помнить, что они могут также возникать у пациентов при отсутствии признаков опухолевого роста. Патофизиология припадков недостаточно изучена: они могут быть спровоцированы различными факторами, включая воздействие клеток опухоли на перитуморальную кору, выраженный отек головного мозга, повышенное внутричерепное давление (ВЧД), метаболические нарушения, связанные с лечением и приемом определенных препаратов, коморбидными состояниями или сопутствующими заболеваниями.

Частота приступов выше у пациентов с медленно растущими опухолями по сравнению с быстро растущими. Больные с глиомами низкой степени злокачественности, у которых наблюдаются припадки при отсутствии явного неврологического дефицита, имеют более благоприятный прогноз относительно исхода их заболевания [1], предположительно потому, что их опухоли растут медленнее и с большей вероятностью имеют мутации IDH1/2 [2]. В целом, частота приступов у пациентов с опухолями низкой степени злокачественности оценивается в 70–90 %. Эпилептические припадки чаще встречаются при олигодендроглиомах, чем при астроцитомах [3], и реже у пожилых людей (в возрасте ≥ 50 –60 лет) [4]. Сообщается, что у пациентов с глиобластомой (ГБ) заболеваемость составляет от 30 % до 62 %, при этом две трети приступов возникают при поступлении в стационар и одна треть в течение болезни [5–7]; однако в недавнем отчете отмечена более высокая частота в течение периода наблюдения (48 %) [4]. Припадки чаще всего связаны с опухолями лобной, височной и теменной долей и не выявляются обычно при опухолях глубоких структур, ствола или мозжечка.

Приступы, связанные с опухолью головного мозга, могут быть фокальными, с изменением сознания или без него, генерализованными тонико-клоническими или фокальными со вторичной генерализацией. Фокальные эпилептические припадки возникают почти у 40 % больных с глиобластомой, причем у 40 % этих пациентов затем возникают вторично-генерализованные припадки [5]. Почти у четверти пациентов наблюдаются как фокальные, так и генерализованные припадки, а эпилептический статус был зарегистрирован более чем у 10 % пациентов [5,8]. В недавней серии

исследований у 76 % пациентов с ГБ до операции не было приступов, по сравнению с 77–92 % после операции. Контроль над приступами, по-видимому, прямо пропорционален объему резекции [5, 9]. В частности, тотальная резекция у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности связана с более высокой частотой контроля над приступами [10–11].

Повторение приступов или ухудшение контроля над ними могут быть связаны с прогрессированием опухоли после лечения препаратами первой линии [8]. Интересно, что как лучевая терапия, так и использование темозоломида связаны со снижением частоты приступов [12], особенно у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности [11, 13]. Пролонгированный контроль приступов связан с улучшением функционального состояния, тогда как фармакорезистентная эпилепсия отрицательно влияет на качество жизни и нейрокогнитивные функции [14].

Этот обзор посвящен механизмам возникновения эпилептических припадков у больных с опухолями головного мозга; также рассматривается применение различных противосудорожных препаратов (ПЭП), включая выбор препаратов, лечение ими, возникающие во время терапии краткосрочные и долгосрочные побочные эффекты, а также влияние на функциональную активность пациента и качество его жизни на всем протяжении заболевания.

МЕХАНИЗМ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА

Механизм эпилептогенеза при опухолях головного мозга окончательно не изучен и считается многофакторным. Эпилептические припадки могут возникать у пациентов с внутриаксиальными/инфильтративными или экстрааксиальными/деформирующими опухолями [3]. Припадки электрографически возникают из перитуморальной коры у большинства больных с опухолями головного мозга за счет индуцированных изменений в этих областях [15, 16], а не из самого новообразования, за исключением глионейрональных опухолей, содержащих нейрональные элементы [17].

Многофакторность эпилептогенеза в опухолях головного мозга можно условно классифицировать как прямое воздействие опухоли (**опухолецентрическое возникновение припадков**) или обусловленное изменениями во внеклеточной среде, вызывающими повышенную возбудимость коры (**эпилептоцентрическое возникновение припадков**) [18, 19]. Механизмы возникновения приступов до оперативного вмешательства, вероятно, отлича-

ются от таковых после резекции опухоли в послеоперационном периоде. Считается, что во втором случае в развитие эпилептического припадка вносят свой вклад хирургические осложнения (особенно после операции с пробуждением и, редко, после химио- или лучевой терапии). Хотя механизмы предоперационных припадков, вероятно, более изучены в отношении причин их возникновения, послеоперационные приступы имеют гораздо большее клиническое значение.

Процессы, происходящие в мозге и видоизменяющие его при возникновении и росте внутримозговой опухоли, включают отек [20], разрастание и видоизменение сосудов, идущих от опухоли [21], и некроз [22]. В перитуморальной коре у больных с припадками выявляются изменения синаптических пузырьков и глиальных щелевых контактов [3]. Повышение экспрессии белка CX43 было обнаружено в ткани, расположенной вокруг очага поражения, связанной с опухолями головного мозга, что свидетельствует об увеличении щелевых контактов астроцитов [23]. В белом веществе сохраняется персистенция нейронов, что иногда связано с опухолевой патологией, что может predisполагать этих пациентов к припадкам [24]. Перитуморальная рН значительно выше по сравнению с нормальной корой. Считается, что повышение рН увеличивает вероятность возникновения припадков, так как происходит: блокирование внутренних токов K^+ [25], ингибирование проводимости гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [26] и снятие ингибирования рецепторов NMDA [27]. Исследования микроскопического строения перитуморальной коры выявили потерю тормозных синапсов на пирамидных нейронах [28].

Изменения во внеклеточной среде могут вызывать раздражение коры, но это зависит от баланса между возбуждающими и тормозными факторами, особенно нейротрансмиттерами, такими как главная тормозная молекула ГАМК. Считается, что изменения в передаче ГАМК вносят вклад в механизм возникновения различных эпилепсий. Измерения ГАМК в биопсийных материалах коры головного мозга показали неоднозначные результаты, возможно, потому, что уровень ГАМК повышен из-за локальной ишемии, связанной с хирургической резекцией [29]. При микроскопическом исследовании внеклеточного пространства при глиомах было обнаружено, что концентрации ГАМК и аспартата выше в опухолях по сравнению с перитуморальной или нормальной корой у лиц без эпилепсии, чем у пациентов с эпилепсией [30]. Исследования иммунореактивности выявили снижение активности глутаматдекарбоксилазы в коре

вокруг поражений. У некоторых пациентов наблюдалось либо увеличение, либо снижение иммунореактивности к субъединице ГАМК-альфа-1 [31]. В других исследованиях было обнаружено более последовательное снижение ГАМКергических нейронов в перитуморальной ткани, идентифицированной как эпилептогенная с помощью электрокортикографии, по сравнению с нормальной тканью [32]. Авторадиографические исследования бензодиазепиновых рецепторов в астроцитах выявили повышенное количество сайтов связывания [33], которые могут влиять на перитуморальную активность ГАМК. Высвобождение внеклеточного глутамата может подавлять нейрональные и астроцитарные ГАМК-рецепторы [34, 35]. Другие исследования показали, что изменения гомеостаза хлоридов в перитуморальной микросреде могут снижать ГАМКергическое ингибирование [36].

Недавние данные все чаще идентифицируют глутамат не только как основной возбуждающий нейротрансмиттер в ЦНС, но и как ключевой фактор при опухоль-ассоциированных эпилепсиях [37]. Нейроны выделяют глутамат в синаптическую щель, где он подвергается обратному захвату глией и превращается в глутамин. Он транспортируется к соседним нейронам, где снова превращается в глутамат. Повышенная экспрессия некоторых рецепторов глутамата была обнаружена в реактивных астроцитах перифокальной зоны [38]. Хотя более ранние исследования микродиализа не обнаружили связи между высоким уровнем внеклеточного глутамата и судорожной активностью [30, 39], более поздние исследования продемонстрировали повышенные концентрации глутамата как в опухолях, так и в перитуморальных тканях глиомы у лиц с опухоль-ассоциированными эпилепсиями по сравнению с пациентами без данной патологии [40].

Лучше всего роль глутамата в патогенезе припадков при опухоль-ассоциированных эпилепсиях подходит под концепцию системы x_c^- : Na^+ -независимым транспортером цистеина-глутамата, который активируется окислительным стрессом в клетках глиомы [41]. В модели на животных этот переносчик вызывает заметное увеличение высвобождения глутамата из глиом, что приводит к повышенной возбудимости нейронов и электрографическим припадкам. Кроме того, уровни глутамата регулируются мембранными белками-переносчиками глутамата, особенно переносчиком возбуждающих аминокислот (EAAT2) на астроцитах, что является преобладающим механизмом удаления глутамата из синаптической щели [42]. Как увеличение экспрессии системы x_c^- , так и снижение экспрессии EAAT2 были продемонстриро-

ваны в глиомах человека [40], что подтверждает достоверность моделей на животных.

С достижениями в геномике опухолей головного мозга возрастает интерес к роли генетики в опухоль-ассоциированных судорогах. Многие изменения в связанных с опухолью генах и экспрессии микро-РНК связаны с судорогами, вызванными опухолью [43–48]. Большинство предполагаемых генов участвуют в клеточном цикле, клеточной пролиферации и аномальной физиологии мембран. Окончательный путь, связывающий изменения экспрессии генов и электрографическую активность, еще не обнаружен. Недавние данные показывают, что глиомы с мутациями IDH1/2 чаще вызывают эпилептические приступы, чем опухоли IDH1/2 дикого типа [49, 50]. Точный механизм эпилептогенности этих опухолей окончательно не выяснен. Интересно, что уровень глутамата снижается в опухолях с мутацией IDH [50], возможно, из-за воздействия 2-гидроксиглутарата (2HG). Исследования показали, что D-2HG связывается с рецепторами NMDA и влияет на синаптическую очистку глутамата [51, 52]. Было высказано предположение, что R-2HG может аналогичным образом активировать рецепторы NMDA. Снижение функции альфа-кетоглутарата, кетона с противоэпилептическими свойствами [53], который конкурентно ингибируется 2HG [54], также может вносить свой вклад.

Кроме того, хотя мутации IDH были связаны с более высокой частотой предоперационных припадков, не было никаких отличий от IDH дикого типа в частоте послеоперационных припадков [49]. Таким образом, подтверждается концепция, что существуют многофакторные механизмы возникновения опухоль-ассоциированных эпилепсий и что патогенез возникновения предоперационных припадков может отличаться от патогенеза возникновения послеоперационных приступов. В то время как структурные и молекулярные воздействия опухолей головного мозга важны, эпилептический феномен у людей остается сетевым заболеванием.

В последнее время анализ сигналов функциональной МРТ, ЭЭГ и магнитоэнцефалографии позволил выявить сети функциональной связи [55, 56], нарушение которых может вызывать приступы [57–60]. Эти нарушения были продемонстрированы при новообразованиях головного мозга [61–62], и было высказано предположение, что на эти функциональные сети непосредственно влияет экспрессия белков, связанных с эпилептическими приступами, вызванными опухолью [63]. В одном исследовании предоперационные припадки при опухолях головного мозга были связаны с неоптимальной топологией сети [64]. Таким образом,

механизмы приступов, связанных с опухолью, разнообразны и отражают ее генетическую и патологическую гетерогенность. Выяснение биохимических путей и/или молекулярных изменений, участвующих в механизмах как эпилептогенности, так и роста опухоли, может привести к созданию оптимальной таргетной терапии [65].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Механизм действия противоэпилептических препаратов (ПЭП) также разнообразен: многие лекарства воздействуют на несколько мишеней, и большинство из них разрабатываются путем эмпирических исследований. Сопоставление механизма действия лекарства с предполагаемым механизмом припадков, связанных с опухолью, было трудным и, как правило, безуспешным.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Когда у пациента с опухолью головного мозга наблюдаются клинически очевидные припадки (приступ, при котором нет диагностических сомнений в том, что он представляет собой эпилептический припадок), от которых он быстро восстанавливается, ЭЭГ в кратчайшем постприступном периоде для подтверждения диагноза или руководства по лечению не требуется. ЭЭГ может быть полезной для пациентов с бессудорожными припадками, длительным периодом измененного психического статуса или при наличии клинической неопределенности диагноза. После того как диагноз «опухоль-ассоциированная эпилепсия» поставлен — стандартом лечения является назначение противоэпилептического препарата (ПЭП) [66]. Пациентам с глиомами и другими инфильтративными поражениями часто требуется терапия противоэпилептическими препаратами на неопределенный срок («до отмены»). Хотя есть данные, что противоопухолевая терапия в этих случаях может снизить частоту приступов [11, 12, 67, 68], риск возникновения эпилепсии остается постоянно повышенным. Это отличается от пациентов с менигиомами и другими не злокачественными поражениями, которые часто прекращают прием противоэпилептических препаратов через некоторое время после операции, если поражение было полностью удалено и нет повреждения паренхимы головного мозга.

При рассмотрении вопроса о том, следует ли начинать прием противоэpileптических препаратов пациенту с опухолью головного мозга, у которого нет приступов, врачи должны оценить потенциальные риски и пользу. Польза может включать снижение риска возникновения первого припадка или рецидива припадка, профилактику эpileптического статуса [69] и улучшение качества жизни [70]. Сообщалось о нескольких убедительных научных исследованиях, которые могли бы способствовать принятию решения на основе этих предполагаемых преимуществ. Потенциальный вред легче поддается количественной оценке и включает побочные эффекты, связанные с лечением, лекарственными взаимодействиями и финансовыми затратами.

ЧАСТОТА ПРИСТУПОВ ПОСЛЕ КРАНИОТОМИИ

Исследования, проведенные до 1980-х годов, показали, что риск судорог составляет 15–20 % у пациентов с опухолью головного мозга [71]. Риск был самым высоким в первый месяц после биопсии или резекции. Более свежие данные свидетельствуют о том, что риск судорожных припадков вариabелен и зависит от гистологии опухоли, локализации, степени резекции и многих других факторов [72]. Среди 180 пациентов одного центра, подвергнутых хирургическому удалению конвексимальных менингиом, 129 человек (72 %) получали противоэpileптические препараты и 51 (28 %) — не получали. Наблюдался только один эpileптический приступ из всей когорты пациентов (0,6 %). В когорте из 118 пациентов с глиобластомой без приступов в одном центре, перенесших хирургическую процедуру, примерно у одной трети развились приступы независимо от использования профилактических противоэpileптических препаратов [69]. В одном исследовании 70 % сообщили о рутинном использовании ПЭП у пациентов, перенесших глиому или резекцию метастазов [73]. Использование ПЭП также было обычным явлением у пациентов, перенесших резекцию менингиомы (54 %). Только 21 % нейрохирургов сообщили об использовании ПЭП у пациентов со стереотаксической биопсией. В другом учреждении более 40 % пациентов с биопсией получали периперационные ПЭП [69].

ПРОФИЛАКТИКА

Доказательная база, поддерживающая профилактическое периперационное использование АНД в этой популяции, ограничена. В клиническом исследовании 2013 года 281 пациенту, пере-

несшему супратенториальную краниотомию, был случайным образом назначен фенитоин или плацебо [74]. Наиболее частыми показаниями к хирургическому вмешательству были черепно-мозговая травма (57 %), аневризма (20 %), интрааксиальная опухоль (16 %) и менингиома (7 %). Между пациентами в группе фенитоина (6 %) и группой плацебо (9 %) не наблюдалось статистически значимой частоты приступов. Когда данные были стратифицированы по времени после операции, разница оказалась значимой в подгруппе 7–72 дня, что указывает на снижение частоты судорог с 7-го по 72-й день после операции при использовании фенитоина по сравнению с плацебо. Хотя это исследование включало относительно небольшое число пациентов с опухолью головного мозга и достигло значимости только после незапланированного постфактум анализа подгрупп, его часто называют обоснованием для продолжения профилактического использования противоэpileптических препаратов в этих условиях.

Ввиду неопределенности в отношении ценности профилактического применения ПЭП у пациентов с опухолями головного мозга в периперационном периоде, был проведен ряд дополнительных контролируемых клинических исследований [71, 75, 76]. Ни в одном из них не было обнаружено значительных различий в частоте приступов между группой, принимавшей противоэpileптические препараты, и группой, принимавшей плацебо или не получавшей лечения. В 1996 году был проведен метаанализ, включавший 839 пациентов, перенесших супратенториальную трепанацию черепа в период с 1980 по 1995 годы, и не обнаружил статистически значимой пользы [77]. Только 3 контролируемых исследования имели адекватное качество для включения. Последующий метаанализ, опубликованный в 2011 году, подобрал в себя 19 исследований с участием почти 700 пациентов, перенесших резекцию менингиомы, и также не обнаружил пользы [78]. Риск ранних послеоперационных припадков составлял ~1,5 %, а поздних припадков ~9 %, независимо от использования противоэpileптических препаратов. Метаанализ Кокрейновской группы включал 1 398 пациентов, перенесших трепанацию черепа по различным нетравматическим показаниям. Было мало доказательств, подтверждающих или отрицающих преимущество [79].

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2002;20(8):2076–2084.
2. Stockhammer F, Misch M, Helms HJ, et al. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure*. 2012;21(3):194–197.
3. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2000;142(1):1–15.
4. Iuchi T, Hasegawa Y, Kawasaki K, Sakaida T. Epilepsy in patients with gliomas: incidence and control of seizures. *J Clin Neurosci*. 2015;22(1):87–91.
5. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 9):12–17.
6. Kerkhof M, Dielemans JC, van Breemen MS, et al. Effect of valproic acid on seizure control and on survival in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol*. 2013;15(7):961–967.
7. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):421–430.
8. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Quinones-Hinojosa A. Long-term seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009;111(2):282–292.
9. Vecht CJ, Kerkhof M, Duran-Pena A. Seizure prognosis in brain tumors: new insights and evidence-based management. *Oncologist*. 2014;19(7):751–759.
10. Chang EF, Potts MB, Keles GE, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008;108(2):227–235.
11. Ruda R, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. *Neuro Oncol*. 2012;14(Suppl 4): iv55–iv64.
12. Koekkoek JA, Dirven L, Heimans JJ, et al. Seizure reduction in a low-grade glioma: more than a beneficial side effect of temozolomide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(4):366–373.
13. Ruda R, Magliola U, Bertero L, et al. Seizure control following radiotherapy in patients with diffuse gliomas: a retrospective study. *Neuro Oncol*. 2013;15(12):1739–1749.
14. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1124–1133.
15. Kohling R, Senner V, Paulus W, Speckmann EJ. Epileptiform activity preferentially arises outside tumor invasion zone in glioma xenotransplants. *Neurobiol Dis*. 2006;22(1):64–75.
16. de Groot M, Reijneveld JC, Aronica E, Heimans JJ. Epilepsy in patients with a brain tumour: focal epilepsy requires focused treatment. *Brain*. 2012;135(Pt 4):1002–1016.
17. Giulioni M, Rubboli G, Marucci G, et al. Focal epilepsies associated with glioneuronal tumors: review article. *Panminerva Med*. 2013; 55(2):225–238.
18. Nowell M, Miserocchi A, McEvoy AW. Tumors in epilepsy. *Semin Neurol*. 2015;35(3):209–217.
19. Pallud J, Capelle L, Huberfeld G. Tumoral epileptogenicity: how does it happen? *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 9):30–34.
20. Lieu AS, Howng SL. Intracranial meningiomas and epilepsy: incidence, prognosis and influencing factors. *Epilepsy Res*. 2000;38(1):45–52.
21. Marchi N, Angelov L, Masaryk T, et al. Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. *Epilepsia*. 2007;48(4):732–742.
22. Shamji MF, Fric-Shamji EC, Benoit BG. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg Rev*. 2009; 32(3):275–284; discussion 84–6.
23. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, et al. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2001;101(5):449–459.
24. Goldring S, Gregorie EM. Experience with lesions that mimic gliomas in patients presenting with a chronic seizure disorder. *Clin Neurosurg*. 1986;33:43–70.
25. Moody W. Effects of intracellular H⁺ on the electrical properties of excitable cells. *Ann Rev Neurosci*. 1984;7:257–258.
26. Pasternack M, Bountra C, Voipio J, Kaila K. Influence of extracellular and intracellular pH on GABA-gated chloride conductance in crayfish muscle fibres. *Neuroscience*. 1992;47(4):921–929.
27. Tang CM, Dichter M, Morad M. Modulation of the N-methyl-D-aspartate channel by extracellular H⁺. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990;87(16):6445–6449.
28. Marco P, Sola RG, Cajal R, DeFelipe J. Loss of inhibitory synapses on the soma and axon initial segment of pyramidal cells in human epileptic peritumoural neocortex: implications for epilepsy. *Brain Res Bull*. 1997;44:47–66.
29. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Mattson RH. Initial observations on effect of vigabatrin on in vivo 1H spectroscopic measurements of gamma-aminobutyric acid, glutamate, and glutamine in human brain. *Epilepsia*. 1995;36(5):457–464.
30. Bianchi L, DeMicheli E, Bricolo A, et al. Extracellular levels of amino acids and choline in human

high grade gliomas: an intraoperative microdialysis study. *Neurochem Res.* 2004;29(1):325–334.

31. Wolf HK, Roos D, Blumcke I, Pietsch T, Wiestler OD. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol (Berl).* 1996;91:376–384.

32. Haglund MM, Berger MS, Kunkel DD, et al. Changes in gamma-aminobutyric acid and somatostatin in epileptic cortex associated with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 1992;77(2):209–216.

33. Olson JM, McNeel W, Young AB, Mancini WR. Localization of the peripheral-type benzodiazepine binding site to mitochondria of human glioma cells. *J Neurooncol.* 1992;13(1):35–42.

34. Buckingham SC, Robel S. Glutamate and tumor-associated epilepsy: glial cell dysfunction in the peritumoral environment. *Neurochem Int.* 2013;63(7):696–701.

35. Terunuma M, Vargas KJ, Wilkins ME, et al. Prolonged activation of NMDA receptors promotes dephosphorylation and alters postendocytic sorting of GABAB receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(31):13918–13923.

36. Conti L, Palma E, Roseti C, et al. Anomalous levels of Cl transporters cause a decrease of GABAergic inhibition in human peritumoral epileptic cortex. *Epilepsia.* 2011;52(9):1635–1644.

37. Beaumont A, Clarke M, Whittle IR. The effects of malignant glioma on the EEG and seizure thresholds: an experimental study. *Acta Neurochir (Wien).* 1996;138(4):370–381.

38. Aronica E, Yankaya B, Jansen GH, et al. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumours from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2001;27:223–237.

39. Obrenovitch TD, Urenjak J, Zilkha E. Evidence disputing the link between seizure activity and high extracellular glutamate. *J Neurochem.* 1996;66:2446–2456.

40. Yuen TI, Morokoff AP, Bjorksten A, et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas. *Neurology.* 2012;79(9):883–889.

41. Kim JY, Kanai Y, Chairoungdua A, et al. Human cystine/glutamate transporter: cDNA cloning and upregulation by oxidative stress in glioma cells. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1512(2):335–344.

42. Schousboe A, Waagepetersen HS. Role of astrocytes in glutamate homeostasis: implications for excitotoxicity. *Neurotox Res.* 2005;8(3–4):221–225.

43. Lee JW, Norden AD, Ligon KL, et al. Tumor associated seizures in glioblastomas are influenced by survival gene expression in a region-specific manner: A gene expression imaging study. *Epilepsy Res.* 2014;108(5):843–852.

44. You G, Yan W, Zhang W, et al. Significance of miR-196b in tumor-related epilepsy of patients with gliomas. *PLoS One.* 2012;7(9):e46218.

45. Kong B, Yang T, Chen L, et al. Protein-protein interaction network analysis and gene set enrichment analysis in epilepsy patients with brain cancer. *J Clin Neurosci.* 2014;21(2):316–319.

46. Isoardo G, Morra I, Chiarle G, et al. Different aquaporin-4 expression in glioblastoma multiforme patients with and without seizures. *Mol Med.* 2012;18:1147–1151.

47. Niesen CE, Xu J, Fan X, et al. Transcriptomic profiling of human peritumoral neocortex tissues revealed genes possibly involved in tumor-induced epilepsy. *PLoS One.* 2013;8(2):e56077.

48. Robert SM, Buckingham SC, Campbell SL, et al. SLC7A11 expression is associated with seizures and predicts poor survival in patients with malignant glioma. *Sci Transl Med.* 2015;7(289):289ra86.

49. Zhong Z, Wang Z, Wang Y, et al. IDH1/2 mutation is associated with seizure as an initial symptom in low-grade glioma: A report of 311 Chinese adult glioma patients. *Epilepsy Res.* 2015;109:100–105.

50. Ohka F, Ito M, Ranjit M, et al. Quantitative metabolome analysis profiles activation of glutaminolysis in glioma with IDH1 mutation. *Tumour Biol.* 2014;35(6):5911–5920.

51. Junqueira D, Brusque AM, Porciuncula LO, et al. In vitro effects of D-2-hydroxyglutaric acid on glutamate binding, uptake and release in cerebral cortex of rats. *J Neurol Sci.* 2004;217(2):189–194.

52. Kolker S, Pawlak V, Ahlemeyer B, et al. NMDA receptor activation and respiratory chain complex V inhibition contribute to neurodegeneration in d-2-hydroxyglutaric aciduria. *Eur J Neurosci.* 2002;16(1):21–28.

53. Yamamoto HA, Mohanan PV. Effect of alpha-ketoglutarate and oxaloacetate on brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by kainic acid in mice. *Toxicol Lett.* 2003;143(2):115–122.

54. Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell.* 2011;19(1):17–30.

55. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(3):186–198.

56. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *Neuroimage.* 2010;52(3):1059–1069.

57. Franaszczuk PJ, Bergey GK. Application of the directed transfer function method to mesial and lateral onset temporal lobe seizures. *Brain Topogr.* 1998;11(1):13–21.

58. Kramer MA, Kolaczky ED, Kirsch HE. Emergent network topology at seizure onset in humans. *Epilepsy Res.* 2008;79(2–3):173–186.
59. Percha B, Dzakpasu R, Zochowski M, Parent J. Transition from local to global phase synchrony in small world neural network and its possible implications for epilepsy. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2005;72(3 Pt 1):031909.
60. Morgan RJ, Soltesz I. Nonrandom connectivity of the epileptic dentate gyrus predicts a major role for neuronal hubs in seizures. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(16):6179–6184.
61. Bartolomei F, Bosma I, Klein M, et al. Disturbed functional connectivity in brain tumour patients: evaluation by graph analysis of synchronization matrices. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(9):2039–2049.
62. Bartolomei F, Bosma I, Klein M, et al. How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study. *Ann Neurol.* 2006;59(1):128–138.
63. Douw L, de Groot M, van Dellen E, et al. Local MEG networks: the missing link between protein expression and epilepsy in glioma patients? *Neuroimage.* 2013;75:195–203.
64. Douw L, van Dellen E, de Groot M, et al. Epilepsy is related to theta band brain connectivity and network topology in brain tumor patients. *BMC Neurosci.* 2010;11:103.
65. Ruda R, Soffietti R. What is new in the management of epilepsy in gliomas? *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17(6):351.
66. Weller M, Stupp R, Wick W. Epilepsy meets cancer: when, why, and what to do about it? *Lancet Oncol.* 2012;13(9):e375–e382.
67. Sherman JH, Moldovan K, Yeoh HK, et al. Impact of temozolomide chemotherapy on seizure frequency in patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2011;114(6):1617–1621.
68. Rogers LR, Morris HH, Lupica K. Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology.* 1993;43(8):1599–1601.
69. Wychowski T, Wang H, Buniak L, et al. Considerations in prophylaxis for tumor-associated epilepsy: prevention of status epilepticus and tolerability of newer generation AEDs. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(11):2365–2369.
70. Maschio M. Brain tumor-related epilepsy. *Curr Neuropharmacol.* 2012;10(2):124–133.
71. Foy PM, Copeland GP, Shaw MD. The incidence of postoperative seizures. *Acta Neurochir (Wien).* 1981;55(3–4):253–264.
72. Pallud J, Audureau E, Blonski M, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain.* 2014;137(Pt 2):449–462.
73. Siomin V, Angelov L, Li L, Vogelbaum MA. Results of a survey of neurosurgical practice patterns regarding the prophylactic use of anti-epilepsy drugs in patients with brain tumors. *J Neurooncol.* 2005;74(2):211–215.
74. North JB, Penhall RK, Hanieh A, et al. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg.* 1983;58(5):672–677.
75. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 1990;103(1–2):47–51.
76. Lee ST, Lui TN, Chang CN, et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol.* 1989;31(5):361–364.
77. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, et al. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. *Seizure.* 1996; 5(4):291–298.
78. Komotar RJ, Raper DM, Starke RM, et al. Prophylactic antiepileptic drug therapy in patients undergoing supratentorial meningioma resection: a systematic analysis of efficacy. *J Neurosurg.* 2011;115(3):483–490.
79. Pulman J, Greenhalgh J, Marson AG. Antiepileptic drugs as prophylaxis for post-craniotomy seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD007286.

Информация об авторах:

Василенко Анна Владимировна, к.м.н., заведующий учебной частью, доцент кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, доцент кафедры неврологии им. акад. С. Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н. профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры нейрохирургии им. проф. А. Л. Поленова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Аблаев Нариман Рустемович, ординатор 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Диконенко Михаил Викторович, ординатор 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мансуров Ахмед Саипович, ординатор 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шайхов Мадани Магомедович, ординатор 2 года обучения кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Vasilenko Anna V., Head of teaching unit, Associate Professor of Neurosurgery Department, Almazov National Medical Research Centre, Associate Professor of Neurology Department named after acad. S. V. Davidenkov, Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ulitin Alexey Yu., Dr. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of Neurosurgery Department, Almazov National Medical Research Centre, Professor of Neurosurgery Department named after prof. A. L. Polenov, Northern-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Ablaev Nariman R., resident of the 2nd year of training at the Department of Neurosurgery of Almazov National Medical Research Centre;

Dikonenko Michail V., resident of the 2nd year of training at the Department of Neurosurgery of Almazov National Medical Research Centre;

Mansurov Ahmed S., resident of the 2nd year of training at the Department of Neurosurgery of Almazov National Medical Research Centre;

Shaihov Madani M., resident of the 2nd year of training at the Department of Neurosurgery of Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.831-006.328

ПУТИ ПЕРСОНИФИКАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВОМ И ПРОДОЛЖЕННЫМ РОСТОМ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ МЕНИНГИОМ

Куканов К. К.¹, Ушанов В. В.², Забродская Ю. М.¹, Тастанбеков М. М.²,
Воробьева О. М.¹, Ситовская Д. А.¹, Диконенко М. В.²

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова» — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Куканов Константин Константинович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 04.04.2023
и принята к печати 27.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Цель. По литературным данным оценить состояние проблемы рецидива и продолженного роста менингиом, выявить причины опухолевой прогрессии, обсудить особенности клинико-диагностических мероприятий, специфики патоморфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли, предложить пути персонализации лечения данной группы пациентов. **Материалы и методы.** Осуществлен поиск печатных работ в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2000 года по январь 2019 года по вопросу рецидивирования внутричерепных менингиом. **Результаты.** В обзоре систематизированы данные по прогностическим критериям менингиом, влияющие на выживаемость, безрецидивный период. Уделено внимание радикальности операции и оценке степени анаплазии. Представлены современные сведения о лучевой терапии и медикаментозном лечении, обсуждены результаты исследований по их эффективности. Затронуты спорные вопросы подходов к оценке морфологических прогностических критериев. Приведены последние сведения о наиболее часто встречающихся генетических мутациях в менингиомах, перспективах их изучения и использования для таргетной персонализированной терапии. **Выводы.** Авторы приходят к выводу, что проблема лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом менингиом еще далека до своего окончательного решения, отсутствуют оптимальные стандарты диагностики и лечения, учитывающие такие персонализированные данные, как биологические особенности опухоли, в том числе особенности роста, молекулярно-генетический профиль.

Ключевые слова: генетический статус, лучевая терапия, менингиома, патоморфология, прогностические маркеры рецидива, прогрессия опухоли, радикальность удаления, химиотерапия.

Для цитирования: Куканов К.К., Ушанов В.В., Забродская Ю.М., Тастанбеков М.М., Воробьева О.М., Ситовская Д.А., Диконенко М.В. Пути персонализации лечения пациентов с рецидивом и продолженным ростом интракраниальных менингиом. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023;3(3):48-63. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-48-63.

WAYS TO PERSONALIZE THE TREATMENT OF PATIENTS WITH RELAPSE AND CONTINUED GROWTH OF INTRACRANIAL MENINGIOMAS

Kukanov K. K.¹, Ushanov V. V.², Zabrodskaya Yu. M.¹, Tastanbekov M. M.², Vorobeve O. M.¹, Sitovskaya D. A.¹, Dikonenko M. V.²

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kukanov Konstantin K.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: kukanov_kk@almazovcentre.ru

Received 04 April 2023; accepted
27 April 2023.

ABSTRACT

Purpose. According to the literature, to assess the state of the problem of diagnosis and treatment of meningiomas with recurrent course, to identify the causes of tumor progression, features of the clinical picture, radiology diagnostics, the specificity of pathomorphological and molecular genetic characteristics. **Materials and methods.** We searched for publications in the Pubmed, EMBASE, Cochrane Library and eLibrary databases published between January 2000 and January 2019 on the issue of recurrent intracranial meningiomas, in particular atypical and anaplastic. **Results.** The review systematizes data on the prognostic criteria for diagnosing meningiomas that affect survival, relapse-free period, and the progression of the neoplastic process. Particular attention is paid to the radicality of the operation and the assessment of the degree of anaplasia. The present day information on radiation therapy and drug treatment is

presented, the results of studies on their effectiveness are discussed. The controversial issues of approaches to the assessment of morphological prognostic criteria are touched upon. The latest information on the most common genetic mutations in meningiomas, the prospects for their study and use for targeted therapy are presented. The authors come to the conclusion that the problem of managing patients with meningiomas is still far from its final solution; there are no optimal standards for the diagnosis and treatment of patients with meningiomas, taking into account biological characteristics, including growth characteristics, molecular genetic profile. There are no clear prognostic criteria for recurrence and continuity in further supervision after surgical treatment, which cannot but affect the mortality rate and quality of life of this category of patients.

Key words: chemotherapy, genetic status, meningioma, pathomorphology, prognostic markers recurrence, radiation therapy, tumor progression.

For citation: Kukanov KK, Ushanov VV, Zabrodskaia YuM, Tastanbekov MM, Vorobeva OM, Sitovskaya DA, Dikonenko MV. Ways to personalize the treatment of patients with relapse and continued growth of intracranial meningiomas. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):48-63. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-48-63.

ВВЕДЕНИЕ

Менингиомы — это группа преимущественно доброкачественных, медленно растущих опухолей оболочек головного мозга. Сам термин и анатомическая классификация, используемые и ныне, введены американским нейрохирургом Кушингом Г. в 1922 году [1]. У взрослого населения менингиомы встречаются в 18–34 % случаев всех внутричерепных новообразований, занимая 2-е место среди всех опухолей головного мозга, уступая по частоте встречаемости лишь глиомам [2]. В США частота встречаемости менингиом составляет приблизительно 35 % первичных интракраниальных опухолей [3]. Среди жителей Санкт-Петербурга менингиомы диагностируются чаще других гистологических видов опухолей ЦНС — 1,75 на 100 тыс.; для злокачественных (анапластических) менингиом этот показатель равен 0,1 на 100 тыс. [4]. Чаще всего менингиомы возникают на 4–6 десятилетиях жизни. У женщин менингиомы выявляются чаще, чем у мужчин (соотношение 1,5:1), особенно среди лиц среднего возраста [2]. Половое различие связывают с экспрессией опухоли рецепторов эстрогена и прогестерона [5], андрогенов [6] и нестероидных гормонов, включая соматостатин [7]. В классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ используется прогностическая градация по степени анаплазии опухоли (Grade), основанная на гистологических признаках. По сте-

пени дифференцировки менингиомы разделяют на доброкачественные (типические) Grade I, атипические Grade II (проявляющие переходные качества между доброкачественными и анапластическими) и анапластические (злокачественные) Grade III. Атипические менингиомы составляют порядка 20–25 %, встречаемость анапластических (злокачественных) менингиом, по разным данным, варьирует от 1 % до 6 %. Анапластические и атипические менингиомы имеют рецидивирующий тип течения заболевания даже после радикального удаления опухоли и проведения лучевой терапии. Прогноз у больных с анапластическими менингиомами остается неутешительным, и большинство из них погибает в первые 2–5 лет после операции [2, 8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлен поиск печатных работ в базах данных Pubmed, EMBASE, Cochrane Library и eLibrary, опубликованных в период с января 2000 года по январь 2019 года, по запросу: *atypical*[ti] AND anaplastic*[ti] AND meningiom*[ti] AND recurrent*[ti] AND outcome*[ti]*. Найдено 3 584 публикации, из них — 54 систематических обзора, соответствующих требованиям международной системы PRISMA, также в настоящей работе использовали наиболее значимые труды отечественных авторов по проблематике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интроскопия

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является методом выбора в выявлении менингиом интракраниальной локализации и рассматривается как золотой стандарт диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса (рис. 1). Этот метод позволяет определить локализацию, структуру, степень инвазии опухоли в прилежащие ткани, а также размер и объем образования, что особенно важно при планировании хирургического лечения и прогноза течения заболевания. При МРТ менингиомы в основном имеют изоинтенсивный сигнал на T1 и T2 ВИ либо слабо гипоинтенсивный на T1 и T2 ВИ, гомогенную структуру с относительно четкими контурами, что кардинально их отличает от опухолей глиального ряда, особенно когда решается вопрос о биопсии новообразований [9, 10]. Неоднородность структуры подразумевает наличие в менингиоме кист, участков кровоизлияния, петрификатов и/или собственной сосудистой сети образования. Внутривенное введение контрастного вещества при МРТ позволяет визуализировать матрикс опухоли и оценить его распространенность, что особенно важно для прогноза возможных рецидивов и продолженного роста опухоли [11]. Интенсивность

накопления контрастного вещества образованием позволяет проводить корреляцию между нейровизуализационными признаками и степенью анаплазии образования [12–14]. Не менее информативным и доступным диагностическим методом первичной визуализации новообразований как менингеального ряда, так и глиального ряда остается компьютерная томография с контрастным усилением [12, 15]. КТ-ангиография выполняется для выявления более точных характеристик матрикса менингиомы, который представляет собой радиально расходящиеся сосуды в центральных отделах новообразования, а также для изучения венозной фазы, что чрезвычайно важно для оценки вовлечения в процесс венозных синусов [9, 16]. Для определения метаболических характеристик и степени анаплазии менингиомы применяется радионуклидная диагностика (ПЭТ с метионином, ОФЭКТ с таллием) [17–19].

Хирургическое лечение

Радикальность хирургического лечения является одним из основных факторов прогноза течения заболевания и безрецидивной выживаемости пациентов с менингиомами [20]. Simpson D. (1957 г.) предложил классификацию по степени радикальности хирургического удаления менингиом (рис. 2), дополненную Al-Mefty в 2011 году нулевой сте-

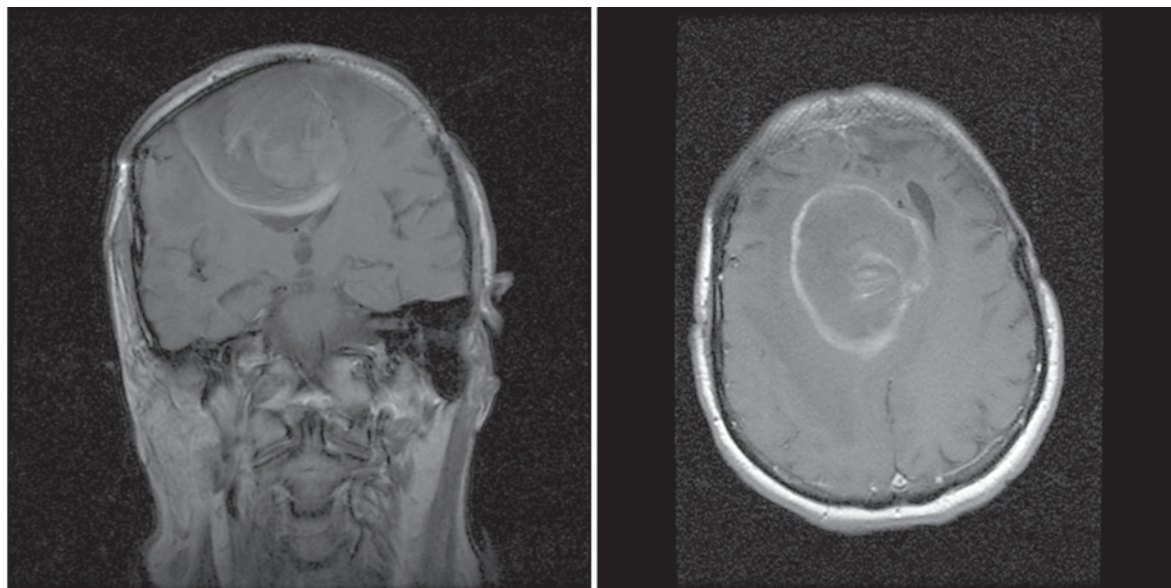


Рис. 1. МРТ головного мозга, фронтальный и горизонтальный срезы. Отмечается выраженный перифокальный отек и грубая деформация прилежащих структур

Figure 1 MRI frontal and horizontal sections. There is marked perifocal edema around the meningioma

пенью (Simpson 0) радикальности (резекция ТМО + 2 см от края матрикса опухоли — при локализации менингиомы конвексимально) [21, 27]. В случае с менингиомами под рецидивированием следует понимать появление опухоли вновь после ее радикального, полного удаления (Simpson I, II), тогда как продолженный рост — это увеличение размеров опухоли после ее частичной резекции (Simpson III–V). Продолженный рост и рецидив опухоли часто ведут к повторному оперативному вмешательству, что влияет не только на качество жизни, но и на выживаемость больных.

Общий процент рецидивов и продолженного роста менингиом по данным различных авторов составляет 14–33 % [1, 4, 6, 21–24].

Изучение безрецидивной выживаемости у пациентов с менингиомами позволило установить, что менингиомы Grade I (доброкачественные) рецидивировать в 7–23 % случаев, Grade II (атипичные) — в 41–55 %, а менингиомы Grade III (злокачественные) — в 72–78 % [3, 6, 22, 25]. В отношении рецидивирования менингиом Violaris K. и соавторы (2012 г.) изучили прогностическое значение таких факторов, как локализация, гистология опухоли, а также объем резекции. В работе отмечено, что частота рецидивов после полной резекции составила 13,8 % (из 269 пациентов), а для случаев с неполной резекцией — 46,7 % (из 84 случаев);

локализация и гистология опухоли для рецидива значения не имели ($p > 0,001$) [22].

К прогностическим показателям, оказывающим влияние на рецидивирование, относят: объем удаления, гистологическую структуру опухоли, ее локализацию и возраст пациента. Логичным является тот факт, что степень радикальности резекции прямо пропорциональна длительности безрецидивного периода и выживаемости пациентов [26]. Более быстрый рост новообразований у пациентов с анапластическими менингиомами сопровождается не только укорочением времени «бессимптомного периода», но и более выраженной клинической симптоматикой (значительно чаще выявляются гипертензионный и эпилептический синдромы, а также бульбарные нарушения у больных с базальными субтенториальными опухолями) [28–30].

В метаанализе по выживаемости, проведенном Kotecha R. S. и коллегами, из 677 детей и подростков с менингиомами 518 были отобраны для анализа безрецидивной выживаемости и 547 — для анализа общей выживаемости. Многофакторный анализ показал, что пациенты, перенесшие первичную тотальную резекцию, имели лучшие безрецидивную и общую выживаемость, чем пациенты, перенесшие субтотальную резекцию. У больных с опухолями ВОЗ III степени анаплазии безрецидивная выживаемость была хуже, чем у пациентов

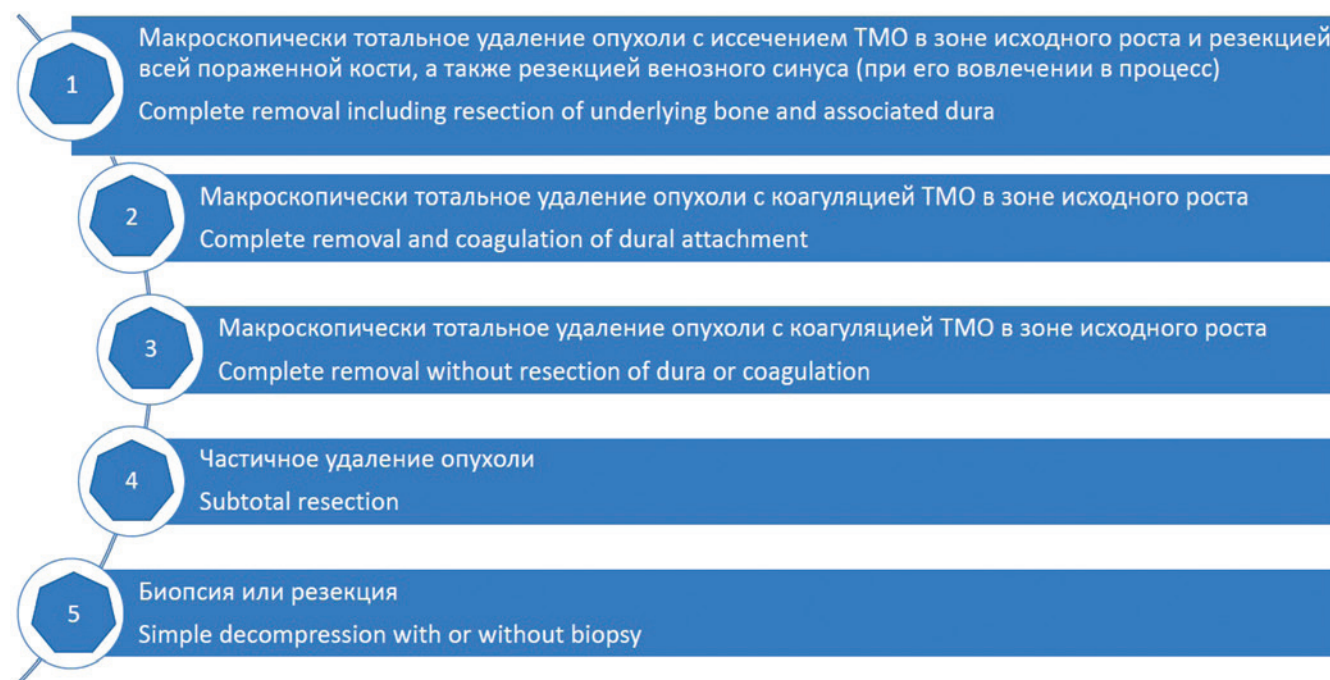


Рис. 2. Степень радикальности резекции менингиомы по Simpson.

Figure 2. The degree of radicality of resection of a meningioma according to Simpson

с опухолями ВОЗ I степени $p < 0,0001$) и опухолями II степени ($p = 0,027$) [23].

Лучевая терапия

Используются как дистанционная гамма-терапия, стереотаксическая радиохирurgia, так и протонная терапия. Доза ЛТ при стереотаксическом лечении менингиом Grade I обычно составляет 50 Гр, при Grade II–III — 60 Гр с ежедневными фракциями в течение 5–6 недель. Следует отметить, что на данный момент нет единого мнения о величине дозы для лечения менингиом Grade II–III. Имеются ограничения применения радиохирургических методов лечения, связанные с размером образования — размер опухоли для радиохирургического лечения не более 30 мм в диаметре. Этот вид ЛТ также не рекомендован, если опухоль прилежит к чувствительным к облучению участкам, таким как хиазма [31].

В случаях менингиом II и III степеней злокачественности существует значительно больший риск рецидива. Для менингиом Grade II с хирургическими резекциями Simpson I и II, частота рецидивов через 5 лет составила 50 и 71 % соответственно [32–34]. Сочетание лучевой терапии и оперативного лечения показало снижение количества рецидивов за 6 лет с 65 % до 20 % по сравнению с только оперативным лечением [33]. Но есть противоречивые результаты, полученные другими группами исследователей [35].

В действующих руководствах Национальной сети по комплексному лечению рака (NCCN) для опухолей ЦНС [36] описаны рекомендации применения ЛТ при менингиомах, которые соответствуют уровню доказательности 2A. ЛТ как опцию лечения при первичном обращении следует рассматривать у всех пациентов с менингиомами Grade III, при субтотальной резекции менингиом Grade II, а также при субтотальной резекции образований Grade I, если имеется подозрение на озлокачествление. Также следует рассмотреть возможность ЛТ при любых симптоматических менингиомах Grade II. Для всех бессимптомных менингиом рекомендуется только наблюдение. Такой же точки зрения придерживаются специалисты Европейской ассоциации нейроонкологов (EANO): если у пациента отсутствует масс-эффект и клиническая симптоматика, целесообразно придерживаться тактики наблюдения [24]. Для хирургически недоступных опухолей или при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству рекомендуется только ЛТ. При рецидиве рекомендуется операция (если она доступна), за которой следует лучевая терапия.

Следует отметить, что руководящие принципы NCCN не принимают во внимание возраст пациента, локализацию опухоли или какие-либо молекулярно-генетические маркеры, а также не дается никаких рекомендаций по выбору какого-либо из методов ЛТ.

В опубликованных рекомендациях Европейской ассоциации нейроонкологии (EANO), ЛТ рекомендована для субтотально резецированных опухолей Grade I, для субтотально резецированных менингиом Grade II с доказательностью уровня C, а при их тотальной резекции — ЛТ или наблюдение. Анапластические менингиомы Grade III рекомендуется подвергать ЛТ независимо от степени резекции с доказательностью уровня B. Как и в руководствах, спонсируемых Национальным институтом рака (NCI), не указано влияние локализации опухоли и молекулярных маркеров на рекомендуемую стратегию лечения [24].

Отметим также, что клинические рекомендации опубликованы до пересмотренной классификации ВОЗ опухолей ЦНС 2021 года и не учитывают новые подходы в оценке степени анаплазии менингиом.

Химиотерапия

К сожалению, интерпретация исследований, посвященных системной химиотерапии менингиом, крайне затруднительна в связи с неоднородностью в дизайнах исследований (табл. 1).

Неоднородность в дизайнах исследований, представленных в таблице 1, проявляется во включении пациентов в лечение на разных стадиях заболевания, начиная от вновь диагностированных опухолей и заканчивая опухолями, которые рецидивировали, несмотря на многочисленные операции и лучевую терапию, а в некоторых случаях — и многократные схемы химиотерапии. Неоднородность критериев ответа еще больше затрудняет сопоставление между различными исследованиями. В химиотерапии приняты стандартные критерии Макдональда, которые определяют прогрессирование заболевания как увеличение объема опухоли на 25 %; однако во многих исследованиях не были определены критерии того, что представляет собой прогрессирование опухоли (до начала исследования) [76–78]. В большинстве исследований сообщают о результатах выживаемости, но отсутствует единая система изложения полученных данных. Безрецидивная выживаемость в течение 6 месяцев была наиболее однородной характеристикой ответа, которую затем можно было суммировать по всем исследованиям. Уровень «рентгенологического ответа» регистрировался в тех случаях, когда он был доступен, но не был выбран в каче-

Таблица 1. Суммарные сведения о результатах системной химиотерапии менингиом

Table 1. Summary of the results of systemic chemotherapy for meningiomas

Механизм действия/ Mechanism of action	Название препаратов/ Drug name	Число наблюдений (n)/ Number of cases (n)	Степень анаплазии (Grade)/ WHO grade of anaplasia (Grade)				Безрецидивная выживаемость (месяцы)/ Recurrence free survival (months)	Степень радиологического ответа/ Radiological response rate					Исследования/ References
			n/a	I	II	III		Ст./SD	МО/MR	ЧО/PR	ПО/CR	Пр./PD	
Ингибитор рибонуклеотидредуктазы/ Ribonucleotide reductase inhibitor	Препараты гидроксимочевины/Hydroxyurea	219	51	60	37	17	2–27	130	5	2	0	73	Schrell U. M. [37], Newton H. B. [38], Mason W. P. [39], Rosenthal M. A. [40], Paus S. [41], Loven D. [42], Hahn B. M. [43], Weston G. J. [44], Swinnen L. J. [45], Chamberlain M. C. [46], Chamberlain M. C. [47]
Алкилирующее средство/Alkylating antineoplastic agent	Темозоломид/ Temozolomide	16	-	16	-	-	5	13	0	0	0	3	Chamberlain M. C. [48]
Ингибитор топоизомеразы I/ Topoisomerase I inhibitor	Иринотекан/Irinotecan	16	-	16	-	-	4,5	12	0	1	0	3	Chamberlain M. C. [49]
Комбинированная цитотоксическая химиотерапия/ Combined cytotoxic chemotherapy	Циклофосфамид) + адриамицин (доксирубицин) + винкристин = CAV/ Cyclophosphamide + adriamycin (doxorubicin) + vincristine = CAV	14	-	-	-	14	54	12	0	2	0	0	Chamberlain M. C. [50] Григорян М. В., 2011
Иммуномодулятор/ Immunomodulator	Интерферон-α/Interferon-α	53	2	43	2	6	7 *	32*	0*	0*	0*	9*	Kaba S. E. [51], Muhr C. [52], Chamberlain M. C. [53]
Анти-прогестерон/ Anti-progesterone	Мифепристон/ Mifepristone	122	6	109	3	4	10 (плацебо/ placebo - 12)*	16*	4*	0*	0*	1*	Grunberg S. M. [54], Steven M. [55], Grunberg S. M. [56]
Агонист рецептора прогестерона/ Progesterone receptor agonist	Мегестрол/ Megestrol	9	-	8	-	1	.*	6	0	0	0	3	Grunberg S. M. [57]

Синтетический прогестерон/Synthetic form of progesterone	5	-	4	-	1	-*	4	0	0	0	1	Jaaskelainen J. [58]
Анти-эстроген/Anti-estrogen	27	-	-	-	-	15,1 *	5*	0*	1*	0*	0*	Markwalder T. [59] Goodwin J. W. [60]
Аналоги соматостатина/Somatostatin analogs	58	1*	22*	6*	10*	1-5 *	31	0	5	0	15	Runzi M. W. [61], Garcia-Luna P. P. [62], Jaffrain-Rea M. L. [63], Johnson D. R. [64], Chamberlain M. C. [65], Norden A. D. [66]
Ингибитор тирозинкиназы PDGFR/Tyrosine kinase inhibitor PDGFR	23	-	12	5	5	2	9	0	0	0	10	Wen P. Y. [67]
Ингибитор тирозинкиназы EGFR/Tyrosine kinase inhibitor EGFR	26	-	8	10	8	10 *	9	0	0	0	17	Raizer J. J. [68], Norden A. [69]
Ингибитор рибонуклеотидредуктазы + Ингибитор тирозинкиназы PDGFR/Ribonucleotide reductase inhibitor + Tyrosine kinase inhibitor PDGFR	21	-	8	9	4	7	-*	-*	-*	-*	-*	Mason W. P. [39]
Ингибитор тирозинкиназы VEGFR + PDGFR/ Tyrosine kinase inhibitor EGFR + PDGFR	57	-	-	44	13	5,2 *	37	0	2	1	13	Raizer J. J. [68], Kaley T. J. [70]
Антитела к VEGF/ Anti-VEGF Antibodies	32	2	6	11	13	6,5-17,9 *	24	4	2	0	2	Puchner M. J. [71], Goutagny S. [72], Wilson T. J. [73], Lou E. [74], Nayak L. [75]

Обозначения: BRV/ RFS — безрецидивная выживаемость/Recurrence free survival, Ст./SD — стабилизация/stable disease, MO/MR — минимальный ответ/minimal response, ЧО/PR — частичный ответ/partial response, ПО/CR — полный ответ/complete response, Пр./PD — прогрессирование/ progressive disease, мес. — месяцев/months, * — данные о части больных отсутствуют/data on some patients are not available.

стве основного показателя исхода, поскольку это давало мало информации о результатах лечения и дополнительно осложнялось различными мерами оценки эффективности [79].

Патоморфология

Именно патоморфологические признаки лежат в основе оценки выраженности проявлений дедифференцировки опухоли. Несмотря на собственный большой многолетний опыт в патоморфологической диагностике менингиом, нередко возникают трудности в определении степени анаплазии и расхождение заключений между разными специалистами, в связи с субъективной оценкой и нечеткими патоморфологическими критериями, особенно при пограничных состояниях. Чаще не сходятся мнения патологов в случае постановки диагноза атипичной менингиомы (Grade II), несмотря на то, что в классификации ВОЗ опухолей ЦНС как от 2007, 2016, так и от 2021 годов даны вроде бы исчерпывающие и четкие установки для определения этого диагноза. Следует отметить, что расхождение мнения патологов о степени дифференцировки опухоли является частым явлением, наблюдаемым в работе с опухолями различных локализаций [80].

По классификации ВОЗ опухолей ЦНС указаны следующие критерии атипичической менингиомы (Grade II): более 4 митозов на 10 полей зрения (но менее 20) или наличие инвазии в вещество головного мозга, или выявление трех малых критериев (повышенная клеточность, солидный паттерн роста, мелкоклеточный компонент, крупные ядрышки, некрозы); а для Grade III: более 20 митозов на 10 полей зрения, наличие инвазии в вещество головного мозга, повышенная клеточность (рис. 3).

По результатам исследования Barresi V. и соавторов (2018 г.), среди менингиом, отнесенных к Grade II только на основании малых критериев, отмечалось как рецидивное, так и безрецидивное течение неопластического процесса. Инвазия в мозг, высокая митотическая активность и наличие полей солидизации в большей степени были связаны с более короткой безрецидивной выживаемостью. Barresi V. и соавторы (2018 г.), получив противоречивые данные, предложили пересмотр классификации менингиом [81].

В настоящее время иммуногистохимические методы исследования операционного и биопсийного материала, в частности, выявление с помощью моноклональных антител к Ki-67 (MIB-1) пролиферирующих клеток в ткани менингиомы, позво-

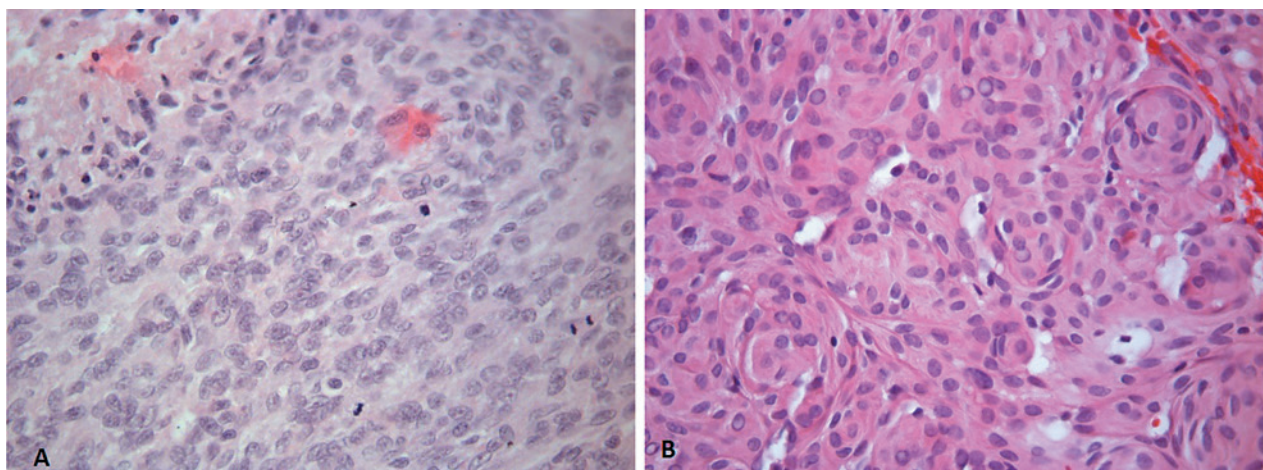


Рис. 3. Гистологическая картина менингиом разной степени анаплазии (собственное наблюдение): а) Менинготелиальная менингиома, Grade I — типичные концентрические структуры, слабо выраженный полиморфизм, отсутствие митозов; б) Анапластическая менингиома, Grade III — солидизация тканевого рисунка, в ядрах крупные ядрышки, некроз, митозы. Окраска гематоксилином и эозином, x 400

Figure 3. Histological picture of meningiomas of different grade: a) Meningothelial meningioma, Grade I — typical concentric structures, weak polymorphism, no mitoses; b) Anaplastic meningioma, Grade III — solid tissue pattern, large nucleoli in the nuclei, necrosis and mitoses are present. Staining with hematoxylin and eosin, x 400

ляют выявить группу пациентов с высокой вероятностью рецидива заболевания. Еще в 1999 году Nakagichi H. с соавторами определил, что логарифм индекса мечения Ki-67 (MIB-1) обратно пропорционален времени удваивания объема опухоли и вероятности ее рецидивирования [82]. Bertero L. и коллеги (2019 г.) выявили зависимость течения заболевания от наличия или отсутствия «горячих точек» (очагов пролиферативной активности) при исследовании с Ki-67 [83]. В классификации ВОЗ отсутствуют рекомендации по определению степени анаплазии в менингиомах на основании уровня пролиферативной активности по Ki-67 [2, 84–87]. Вопрос значения уровня пролиферативной активности для определения степени анаплазии в менингиомах до сих пор остается открытым, и в классификации ВОЗ 2021 года, наконец-то, появились некоторые данные по поводу молекулярно-генетического статуса менингиом, однако ряд исследователей указывает на более широкое разнообразие генетики менингиом [88–92].

Молекулярно-генетические аспекты

Ряд авторов считает, что традиционные методы гистологического и иммуногистохимического анализа не позволяют достоверно прогнозировать риск рецидива или продолженного роста менингиом, и основу изучения прогноза заболевания могут составить только генетические мутации и степень их проявлений [93].

С начала 1990-х годов известно, что в менингиомах приблизительно в половине случаев встречаются генные мутации, хромосомные перестройки, инактивирующие опухолевый супрессор NF2. Последующие исследования, основанные на применении методов секвенирования следующего поколения, позволили выявить в менингиомах повторяющиеся «драйверные» мутации в генах AKT1, TRAF7, KLF4, SMO, TERT и PIK3CA [28–30, 89, 93, 94]. Интересно, что одни молекулярные характеристики распределены среди менингиом вне очевидной связи с морфологическими, клиническими или топическими особенностями, другие — исключительно тесно связаны с подобными особенностями, третьи — обогащены в определенных группах менингиом, но встречаются и вне их пределов. Так, некоторые подтипы менингиом (например, секреторная), как оказалось, отличаются облигатным присутствием определенных мутаций (мутации p.K409Q в гене KLF4 и мутаций в 3' конце гена TRAF7). Известно, что секреторные менингиомы характеризуются, в частности, выраженным перитуморальным отеком мозговой ткани, что обладает определенной клинической значимостью.

Наличие мутации p.K409Q среди менингиом патогномично для секреторного подтипа, а повреждения TRAF7 встречаются и в других менингиомах [28, 89].

Сравнительно редкие мутации в генах AKT, PIK3CA, SMO встречаются преимущественно в менингиомах основания черепа — области, труднодоступной для хирургического лечения и проблематичной даже для радиотерапии [29, 95]. Более детальное изучение таких опухолей может вскрыть даже более тонкие взаимосвязи между генотипом и фенотипом опухолей, например, показано, что мутации в гене SMO преимущественно ассоциированы с образованиями, возникающими в области обонятельного бугорка [29]. Очень важно, что в клиническую онкологию постепенно начинают входить препараты, ингибирующие данные молекулы: PIK3CA (бупарлисиб, алпелисиб), SMO (висмодегиб), AKT (AZD5363, ипатасертиб) [96–98]. Существуют единичные предварительные сообщения о хороших результатах лекарственной терапии опухолей с данными мутациями соответствующими таргетными препаратами. Так как локализация в области основания черепа может осложнить не только планирование радикальной операции, но даже биопсию, попытка выделить сочетание клинических, нейровизуализационных и прочих данных, которые могли бы послужить предикторами или суррогатными маркерами высокой вероятности наличия мутаций-мишеней к таргетным средствам, кажется чрезвычайно заманчивой.

Некоторые мутации обладают известной прогностической ценностью. Так, мутации в промоторе TERT связаны с более высоким риском рецидива и более короткой выживаемостью больных [90, 99].

Эпигенетические изменения могут указывать на риск рецидива менингиом [91, 94, 100–103]. Поэтому в последних докладах предлагаются схемы стратификации риска на основе подгрупп метилирования ДНК [92, 104].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеется обширная база исследований, посвященных изучению и уточнению диагностической и прогностической значимости отдельных клинических характеристик менингиом, влиянию степени радикальности хирургического удаления опухоли и применению методов лучевой и химиотерапии у пациентов с разной степенью анаплазии менингиом, но они противоречивы и не могут ответить на многие интересующие практического врача вопросы, особенно при менингиомах с рецидивирующим течением. Об-

ширный арсенал лучевой диагностики направлен в основном на первичную диагностику менингиом и оценку характеристик, связанных с риском оперативного вмешательства, но практически не уделяется внимание прогностическим факторам риска рецидивов. Не до конца изучена роль адъювантных методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия и, в частности, радиохирургия) у пациентов с рецидивом интракраниальных менингиом, нет персонализации лечения.

Существующий принцип градации менингиом по степени аноплазии (Grade), опирающийся на данные световой микроскопии, не всегда объективен и имеет различную интерпретацию у разных специалистов. Отсутствие четких патоморфологических критериев определения степени аноплазии менингиом затрудняет прогнозирование течения заболевания и определение дальнейшей тактики лечения пациентов.

Таким образом, проблема лечения больных с рецидивом и продолженным ростом менингиом еще далека до своего окончательного решения, отсутствуют оптимальные стандарты диагностики и лечения данной группы пациентов, учитывающие персонализированные биологические особенности опухоли, в том числе особенности роста, молекулярно-генетический профиль.

Нет четких прогностических критериев рецидива и преобладности в дальнейшей курации после хирургического лечения, что влияет на уровень смертности и качество жизни данной категории пациентов.

Необходимы новые подходы и персонализированное лечение пациентов с рецидивом и продолженным ростом менингиом на основе комплексной оценки клинко-интраскопических данных с учетом биологии опухоли.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках государственного задания № 123021000128-4 «Разработка новой технологии лечения больных вторичными новообразованиями головного мозга и рецидивирующими менингиомами». / The work was carried out within the framework of the state assignment N 123021000128-4 «Development of a new technology for the treatment of patients with secondary brain tumors and recurrent meningiomas».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cushing H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source and favored seats of origin (Cavendish Lecture). *Brain*. 1922 Oct; 45(2): 282–316. DOI: 10.1093/brain/45.2.282.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016 Jun; 131(6):803–20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
3. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*. 2020 Oct; 22(1): 1–96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa269.
4. Улитин А.Ю., Олюшин В.Е., Поляков И.В. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга в Санкт-Петербурге. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2005; 1: 6–12. In Russian [Ulitin AJu, Oljushin VE, Poljakov IV. Epidemiology of primary brain tumors in St. Petersburg. *Zhurnal «Voprosy nejrohirurgii» imeni N.N. Burdenko*. 2005; 1: 6–12].
5. Leães CG, Meurer RT, Coutinho LB, et al. Immunohistochemical expression of aromatase and estrogen, androgen and progesterone receptors in normal and neoplastic human meningeal cells. *Neuropathology*. 2010 Feb 1;30(1):44–9. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2009.01047.x.
6. Куканов К.К., Воробьева О.М., Забродская Ю.М. и др. Интракраниальные менингиомы: клинко-интраскопические и патоморфологические причины рецидивирования с учетом современных методов лечения (обзор литературы). *Сибирский онкологический журнал*. 2022;21(4):110–123. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123> [Kukanov KK, Vorobyova OM, Zabrodskaya YuM, et al. Intracranial meningiomas: clinical, intrascopic and pathomorphological causes of recurrence (literature review). *Siberian journal of oncology*. 2022;21(4):110–123. (In Russian)] <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-110-123>
7. Reubi JC, Maurer R, Klijn JG, et al. High incidence of somatostatin receptors in human meningiomas: biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Aug;63(2):433–8. DOI: 10.1210/jcem-63-2-433.
8. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021 Aug 2;23(8):1231–1251. DOI: 10.1093/neuonc/noab106.
9. Китаев С.М., Китаев С.В. Лучевая диагностика заболеваний головного мозга. МЕДпресс-информ. 2018. 136 с. [Kitaev SM, Kitaev SV. Radiation diagnostics of brain diseases. *MEDpress-inform*. 2018. 136 p. (In Russian)].

10. Куканов К.К., Зрелов А.А., Самочерных К.А. и др. Сравнительный анализ стереотаксического и эндоскопического методов биопсии опухолей головного мозга (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2020;12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX [Kukanov KK, Zrelov AA, Samochernykh KA, et al. Comparative analysis of stereotaxic and endoscopic methods of biopsy of brain tumors (literature review). Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal im. professora A. L. Polenova. 2020;12(1):64–70. eLIBRARY ID: 42874078 EDN: WNRSOX (In Russian).]
11. Kleinschmidt-DeMasters BK, Rodriguez F, Tihan T. Diagnostic pathology: Neuropathology (2nd edition). Elsevier. 2016. 864 p.
12. Ким А.В., Хачатрян В.А., Самочерных К.А. и др. Экстраневральное метастазирование глиобластомы. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 2007;166 (6), 70–74. [Kim AV, Khachatryan VA, Samochernykh KA, et al. Ekstranevral'noe metastazirovanie glioblastomy. Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova. 2007;166 (6), 70–74. (In Russian)].
13. Кривошапкин А.Л., Сергеев Г.С., Курбатов В.П. и др. Предоперационная верификация гистологического типа опухолей мозговых оболочек по данным магнитно-резонансной томографии. Нейрохирургия. 2017; (3): 11–19. [Krivoschapkin AL, Sergeev GS, Kurbatov VP, et al. Preoperative verification of histological type of meningeal tumors using magnetic resonance imaging data. Russian journal of neurosurgery. 2017;(3):11–19. (In Russian)].
14. Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Антипина С.Л. Возможности диффузно-взвешенной МРТ в дифференциальной диагностике степени злокачественности менингиом головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(3):19–26. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-19-26 [Byvaltsev VA, Stepanov IA, Kichigin AI, Antipina SL. Diffusion-weighted MRI in the differential diagnosis of brain meningiomas. Siberian journal of oncology. 2017;16(3):19–26. (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-19-26]
15. Хостен Н., Либиг Т. Компьютерная томография головы и позвоночника. МЕДпресс-информ. 2017. 576 с. [Khosten N, Libig T. Computed tomography of the head and spine. MEDpress-inform. 2017. 576 p. (In Russian)].
16. Яковленко Ю.Г., Молдованов В.А., Арасланова Л.В. и др. Предоперационная оценка венозной системы при удалении парасагитальной менингиомы. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(1):79–83. DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-1-79-83. [Yakovlenko YuG, Moldovanov VA, Araslanova LV, et al. Preoperative evaluation of the venous system during the surgery of parasagittal meningioma. Medical Herald of the South of Russia. 2019;10(1):79–83. (In Russian). DOI: 10.21886/2219-8075-2019-10-1-79-83].
17. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А. Радионуклидная диагностика с нейротропными радиофармпрепаратами. Инфра-М. 2016. 128 с. [Sergienko VB, Ansheles AA. Radionuclide diagnostics with neurotropic radiopharmaceuticals. Infra-M. 2016. 128 p. (In Russian).]
18. Бродская З.Л., Скворцова Т.Ю., Гурчин А.Ф. ПЭТ-диагностика внутримозговых менингиом. Медицинская визуализация. 2012; 2: 18–29. [Brodskaya ZL, Skvortsova TYu, Gurchin AF. PET diagnostics of intracranial meningiomas. Medical Visualization. 2012; 2: 18–29 (In Russian)].
19. Шмырев В., Васильев А., Рудас М. и др. Позитронно-эмиссионная томография в неврологической практике. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 1 (4): 77–81. [Shmyrev V, Vasil'ev A, Rudas M, et al. Positron emission tomography in neurological practice. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskii vestnik. 2017; 1 (4): 77–81. (In Russian)].
20. Yao A, Sarkiss CA, Lee J, et al. Surgical limitations in convexity meningiomas en-plaque: Is radical resection necessary? J Clin Neurosci. 2016 May; 27:28–33. DOI: 10.1016/j.jocn.2015.06.033.
21. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1957 Feb;20(1):22–39. DOI: 10.1136/jnnp.20.1.22.
22. Violaris K, Katsarides V, Sakellariou P. The Recurrence Rate in Meningiomas: Analysis of Tumor Location, Histological Grading, and Extent of Resection. Open J Modern Neurosurg. 2012 Jan;2:6–10. DOI: 10.4236/ojmn.2012.21002.
23. Kotecha RS, Pascoe EM, Rushing EJ, et al. Meningiomas in children and adolescents: a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2011 Dec;12(13):1229–39. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70275-3.
24. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9): 383–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30321-7.
25. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. J Neurosurg. 2015 Jan;122(1):4–23. DOI: 10.3171/2014.7.JNS131644.
26. Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, et al. An overview of meningiomas. Future Oncol. 2018 Sep;14(21):2161–2177. DOI: 10.2217/fon-2018-0006.
27. Del Maestro R. Al-Mefty's Meningiomas. Second Edition. 2011. Edited by F. DeMonte, M. W. McDermott, O. Al-Mefty. Published by Thieme Medical Publishers, Inc. 432pages. C\$210 approx. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2013; 40(1), 131–132. DOI:10.1017/S0317167100017455.

28. Reuss DE, Piro RM, Jones DT, et al. Secretory meningiomas are defined by combined KLF4 K409Q and TRAF7 mutations. *Acta Neuropathol.* 2013 Mar;125(3):351–8. DOI: 10.1007/s00401-013-1093-x.
29. Strickland MR, Gill CM, Nayyar N, et al. Targeted sequencing of SMO and AKT1 in anterior skull base meningiomas. *J Neurosurg.* 2017 Aug;127(2):438–444. DOI: 10.3171/2016.8.JNS161076.
30. Yesilöz Ü, Kirches E, Hartmann C, et al. Frequent AKT1E17K mutations in skull base meningiomas are associated with mTOR and ERK1/2 activation and reduced time to tumor recurrence. *Neuro Oncol.* 2017 Aug 1;19(8):1088–1096. DOI: 10.1093/neuonc/nox018.
31. Walcott BP, Nahed BV, Brastianos PK, Loeffler JS. Radiation Treatment for WHO Grade II and III Meningiomas. *Front Oncol.* 2013 Sep 2;3:227. DOI: 10.3389/fonc.2013.00227.
32. Aghi MK, Carter BS, Cosgrove GR, et al. Long-term recurrence rates of atypical meningiomas after gross total resection with or without postoperative adjuvant radiation. *Neurosurgery.* 2009 Jan;64(1):56–60; discussion 60. DOI: 10.1227/01.NEU.0000330399.55586.63.
33. Komotar RJ, Iorgulescu JB, Raper DM, et al. The role of radiotherapy following gross-total resection of atypical meningiomas. *J Neurosurg.* 2012 Oct;117(4):679–86. DOI: 10.3171/2012.7.JNS112113.
34. Dziuk TW, Woo S, Butler EB, et al. Malignant meningioma: an indication for initial aggressive surgery and adjuvant radiotherapy. *J Neurooncol.* 1998 Apr;37(2):177–88. DOI: 10.1023/a:1005853720926.
35. Rogers L, Barani I, Chamberlain M, et al. Meningiomas: knowledge base, treatment outcomes, and uncertainties. A RANO review. *J Neurosurg.* 2015 Jan;122(1):4–23. DOI: 10.3171/2014.7.JNS131644.
36. Central Nervous System Cancers [Internet]. NCCN Guidelines; 2021 Sep [cited 2021 Dec 27]. URL: <http://nccn.org/>
37. Schrell UM, Rittig MG, Anders M, et al. Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg.* 1997 May;86(5):840–4. DOI: 10.3171/jns.1997.86.5.0840.
38. Newton HB, Slivka MA, Stevens C. Hydroxyurea chemotherapy for unresectable or residual meningioma. *J Neurooncol.* 2000 Sep;49(2):165–70. DOI: 10.1023/a:1026770624783.
39. Mason WP, Gentili F, Macdonald DR, et al. Stabilization of disease progression by hydroxyurea in patients with recurrent or unresectable meningioma. *J Neurosurg.* 2002 Aug;97(2):341–6. DOI: 10.3171/jns.2002.97.2.0341.
40. Rosenthal MA, Ashley DL, Cher L. Treatment of high risk or recurrent meningiomas with hydroxyurea. *J Clin Neurosci.* 2002 Mar;9(2):156–8. DOI: 10.1054/jocn.2001.1019.
41. Paus S, Klockgether T, Urbach H, Schlegel U. Meningioma of the optic nerve sheath: treatment with hydroxyurea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Sep;74(9):1348–50. DOI: 10.1136/jnnp.74.9.1348-a.
42. Loven D, Hardoff R, Sever ZB, et al. Non-resectable slow-growing meningiomas treated by hydroxyurea. *J Neurooncol.* 2004 Mar-Apr;67(1–2):221–6. DOI: 10.1023/b:neon.0000021827.85754.8e.
43. Hahn BM, Schrell UM, Sauer R, et al. Prolonged oral hydroxyurea and concurrent 3d-conformal radiation in patients with progressive or recurrent meningioma: results of a pilot study. *J Neurooncol.* 2005 Sep;74(2):157–65. DOI: 10.1007/s11060-004-2337-3.
44. Weston GJ, Martin AJ, Mufti GJ, et al. Hydroxyurea treatment of meningiomas: a pilot study. *Skull Base.* 2006 Aug;16(3):157–60. DOI: 10.1055/s-2006-949518.
45. Swinnen LJ, Rankin C, Rushing EJ, et al. Phase II study of hydroxyurea for unresectable meningioma (Southwest Oncology Group S9811). *J Clin Oncol.* 2009; 27 (15)_suppl, 2063–2063. DOI: 10.1200/jco.2009.27.15_suppl.2063.
46. Chamberlain MC, Johnston SK. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory meningioma: a retrospective case series. *J Neurooncol.* 2011 Sep;104(3):765–71. DOI: 10.1007/s11060-011-0541-5.
47. Chamberlain MC. Hydroxyurea for recurrent surgery and radiation refractory high-grade meningioma. *J Neurooncol.* 2012 Apr;107(2):315–21. DOI: 10.1007/s11060-011-0741-z.
48. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Temozolomide for treatment-resistant recurrent meningioma. *Neurology.* 2004 Apr 13;62(7):1210–2. DOI: 10.1212/01.wnl.0000118300.82017.f4.
49. Chamberlain MC, Tsao-Wei DD, Groshen S. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2006 Jul;78(3):271–6. DOI: 10.1007/s11060-005-9093-x.
50. Chamberlain MC. Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg.* 1996 May;84(5):733–6. DOI: 10.3171/jns.1996.84.5.0733.
51. Kaba SE, DeMonte F, Bruner JM, et al. The treatment of recurrent unresectable and malignant meningiomas with interferon alpha-2B. *Neurosurgery.* 1997 Feb;40(2):271–5. DOI: 10.1097/00006123-199702000-00007.
52. Muhr C, Gudjonsson O, Lilja A, et al. Meningioma treated with interferon-alpha, evaluated with [(11)C]-L-methionine positron emission tomography. *Clin Cancer Res.* 2001 Aug;7(8):2269–76.
53. Chamberlain MC, Glantz MJ. Interferon-alpha for recurrent World Health Organization grade 1 intracranial meningiomas. *Cancer.* 2008 Oct 15;113(8):2146–51. DOI: 10.1002/cncr.23803.

54. Grunberg SM, Weiss MH, Spitz IM, et al. Treatment of unresectable meningiomas with the antiprogesterone agent mifepristone. *J Neurosurg.* 1991 Jun;74(6):861–6. DOI: 10.3171/jns.1991.74.6.0861.
55. Steven M, Grunberg CR, Townsend J. Phase III double-blind randomized placebo-controlled study of mifepristone (RU) for the treatment of unresectable meningioma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001; 20_suppl, abstr 2040.
56. Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, et al. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. *Cancer Invest.* 2006 Dec;24(8):727–33. DOI: 10.1080/07357900601062339.
57. Grunberg SM, Weiss MH. Lack of efficacy of megestrol acetate in the treatment of unresectable meningioma. *J Neurooncol.* 1990 Feb;8(1):61–5. DOI: 10.1007/BF00182088.
58. Jääskeläinen J, Laasonen E, Kärkkäinen J, et al. Hormone treatment of meningiomas: lack of response to medroxyprogesterone acetate (MPA). A pilot study of five cases. *Acta Neurochir (Wien).* 1986;80(1–2):35–41. DOI: 10.1007/BF01809555.
59. Markwalder TM, Seiler RW, Zava DT. Antiestrogenic therapy of meningiomas—a pilot study. *Surg Neurol.* 1985 Sep;24(3):245–9. DOI: 10.1016/0090-3019(85)90030-8.
60. Goodwin JW, Crowley J, Eyre HJ, et al. A phase II evaluation of tamoxifen in unresectable or refractory meningiomas: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol.* 1993 Jan;15(1):75–7. DOI: 10.1007/BF01050266.
61. Rünzi MW, Jaspers C, Windeck R, et al. Successful treatment of meningioma with octreotide. *Lancet.* 1989 May 13;1(8646):1074. DOI: 10.1016/s0140-6736(89)92465-3.
62. García-Luna PP, Relimpio F, Pumar A, et al. Clinical use of octreotide in unresectable meningiomas. A report of three cases. *J Neurosurg Sci.* 1993 Dec;37(4):237–41.
63. Jaffrain-Rea ML, Minniti G, Santoro A, et al. Visual improvement during octreotide therapy in a case of episellar meningioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 1998 Mar;100(1):40–3. DOI: 10.1016/s0303-8467(97)00110-8.
64. Johnson DR, Kimmel DW, Burch PA, et al. Phase II study of subcutaneous octreotide in adults with recurrent or progressive meningioma and meningeal hemangiopericytoma. *Neuro Oncol.* 2011 May;13(5):530–5. DOI: 10.1093/neuonc/nor044.
65. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. *Neurology.* 2007 Sep 4;69(10):969–73. DOI: 10.1212/01.wnl.0000271382.62776.b7.
66. Norden AD, Ligon KL, Hammond SN, et al. Phase II study of monthly pasireotide LAR (SOM230C) for recurrent or progressive meningioma. *Neurology.* 2015 Jan 20;84(3):280–6. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001153.
67. Wen PY, Yung WK, Lamborn KR, et al. Phase II study of imatinib mesylate for recurrent meningiomas (North American Brain Tumor Consortium study 01-08). *Neuro Oncol.* 2009 Dec;11(6):853–60. DOI: 10.1215/15228517-2009-010.
68. Raizer JJ, Abrey LE, Lassman AB, et al. North American Brain Tumor Consortium. A phase I trial of erlotinib in patients with nonprogressive glioblastoma multiforme postradiation therapy, and recurrent malignant gliomas and meningiomas. *Neuro Oncol.* 2010 Jan;12(1):87–94. DOI: 10.1093/neuonc/nop017.
69. Norden AD, Raizer JJ, Abrey LE, et al. Phase II trials of erlotinib or gefitinib in patients with recurrent meningioma. *J Neurooncol.* 2010 Jan;96(2):211–7. DOI: 10.1007/s11060-009-9948-7.
70. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. *Neuro Oncol.* 2015 Jan;17(1):116–21. DOI: 10.1093/neuonc/nou148.
71. Puchner MJA, Hans VH, Harati A, et al. Bevacizumab-induced regression of anaplastic meningioma. *Ann Oncol.* 2010 Dec;21(12):2445–2446. DOI: 10.1093/annonc/mdq634.
72. Goutagny S, Raymond E, Sterkers O, et al. Radiographic regression of cranial meningioma in a NF2 patient treated by bevacizumab. *Ann Oncol.* 2011 Apr;22(4):990–991. DOI: 10.1093/annonc/mdr012.
73. Wilson TJ, Heth JA. Regression of a meningioma during paclitaxel and bevacizumab therapy for breast cancer. *J Clin Neurosci.* 2012 Mar;19(3):468–9. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.07.024.
74. Lou E, Sumrall AL, Turner S, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. *J Neurooncol.* 2012 Aug;109(1):63–70. DOI: 10.1007/s11060-012-0861-0.
75. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. *J Neurooncol.* 2012 Aug;109(1):187–93. DOI: 10.1007/s11060-012-0886-4.
76. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC Jr, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990 Jul;8(7):1277–80. DOI: 10.1200/JCO.1990.8.7.1277.
77. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010 Apr 10;28(11):1963–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3541.
78. Quant EC, Wen PY. Response assessment in neuro-oncology. *Curr Oncol Rep.* 2011 Feb;13(1):50–6. DOI: 10.1007/s11912-010-0143-y.

79. Kaley T, Barani I, Chamberlain M, et al. Historical benchmarks for medical therapy trials in surgery- and radiation-refractory meningioma: a RANO review. *Neuro Oncol.* 2014 Jun;16(6):829–40. DOI: 10.1093/neuonc/not330.
80. Ким А.В., Хачатрян В.А., Самочерных К.А. и др. Патогенез и особенности клинического течения экстракраниальных метастазов нейроэктодермальных опухолей головного мозга в детском возрасте. *Неврологический вестник.* 2007; 39(2):111–114. [Kim AV, Khachatryan VA, Samochernykh KA, et al. Patogenezi i osobennosti klinicheskogo techeniya ekstranevral'nykh metastazov neiroektodermal'nykh opukholei golovnogogo mozga v detskom vozraste. *Nevrologicheskii vestnik.* 2007; 39(2):111–114 (In Russian).]
81. Barresi V, Lioni S, Caliri S, Caffo M. Histopathological features to define atypical meningioma: What does really matter for prognosis? *Brain Tumor Pathol.* 2018 Jul;35(3):168–180. DOI: 10.1007/s10014-018-0318-z.
82. Nakaguchi H, Fujimaki T, Matsuno A, et al. Postoperative residual tumor growth of meningioma can be predicted by MIB-1 immunohistochemistry. *Cancer.* 1999 May 15;85(10):2249–54.
83. Bertero L, Dalla Dea G, Osella-Abate S, et al. Prognostic Characterization of Higher-Grade Meningiomas: A Histopathological Score to Predict Progression and Outcome. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019 Mar 1;78(3):248–256. DOI: 10.1093/jnen/nly127.
84. Shan B, Zhang J, Song Y, Xu J. Prognostic factors for patients with World Health Organization grade III meningiomas treated at a single center. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun;96(26):e7385. DOI: 10.1097/MD.00000000000007385.
85. Li B, Tao B, Bai H, et al. Papillary meningioma: an aggressive variant meningioma with clinical features and treatment: a retrospective study of 10 cases. *Int J Neurosci.* 2016 Oct;126(10):878–87. DOI: 10.3109/00207454.2015.1077833.
86. Surov A, Hamerla G, Meyer HJ, et al. Whole lesion histogram analysis of meningiomas derived from ADC values. Correlation with several cellularity parameters, proliferation index Ki 67, nucleic content, and membrane permeability. *Magn Reson Imaging.* 2018 Sep;51:158–162. DOI: 10.1016/j.mri.2018.05.009.
87. Surov A, Meyer HJ, Wienke A. Associations between apparent diffusion coefficient (ADC) and Ki 67 in different tumors: a meta-analysis. Part 1: ADC_{mean}. *Oncotarget.* 2017 Aug 24;8(43):75434–75444. DOI: 10.18632/oncotarget.20406.
88. Bi WL, Greenwald NF, Abedalthagafi M, et al. Genomic landscape of high-grade meningiomas. *NPJ Genom Med.* 2017;2:15. DOI: 10.1038/s41525-017-0014-7.
89. Clark VE, Erson-Omay EZ, Serin A, et al. Genomic analysis of non-NF2 meningiomas reveals mutations in TRAF7, KLF4, AKT1, and SMO. *Science.* 2013 Mar 1;339(6123):1077–80. DOI: 10.1126/science.1233009.
90. Peyre M, Gauchotte G, Giry M, et al. De novo and secondary anaplastic meningiomas: a study of clinical and histomolecular prognostic factors. *Neuro Oncol.* 2018 Jul 5;20(8):1113–1121. DOI: 10.1093/neuonc/nox231.
91. Gao F, Shi L, Russin J, et al. DNA methylation in the malignant transformation of meningiomas. *PLoS One.* 2013;8(1):e54114. DOI: 10.1371/journal.pone.0054114.
92. Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, et al. DNA methylation-based classification and grading system for meningioma: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2017 May;18(5):682–694. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30155-9.
93. Shaikh N, Dixit K, Raizer J. Recent advances in managing/understanding meningioma. *F1000Res.* 2018 Apr 24;7:F1000 Faculty Rev-490. DOI: 10.12688/f1000research.13674.1.
94. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet.* 2013 Mar;45(3):285–9. DOI: 10.1038/ng.2526.
95. Abedalthagafi M, Bi WL, Aizer AA, et al. Oncogenic PI3K mutations are as common as AKT1 and SMO mutations in meningioma. *Neuro Oncol.* 2016 May;18(5):649–55. DOI: 10.1093/neuonc/nov316.
96. Janku F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: From laboratory to patients. *Cancer Treat Rev.* 2017 Sep;59:93–101. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.07.005.
97. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer.* 2017 Nov;86:334–348. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.08.022.
98. de Bono JS, De Giorgi U, Rodrigues DN, et al. Randomized Phase II Study Evaluating Akt Blockade with Ipatasertib, in Combination with Abiraterone, in Patients with Metastatic Prostate Cancer with and without PTEN Loss. *Clin Cancer Res.* 2019 Feb 1;25(3):928–936. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0981.
99. Goutagny S, Nault JC, Mallet M, et al. High incidence of activating TERT promoter mutations in meningiomas undergoing malignant progression. *Brain Pathol.* 2014 Mar;24(2):184–9. DOI: 10.1111/bpa.12110.
100. Di Vinci A, Brigati C, Casciano I, et al. HOXA7, 9, and 10 are methylation targets associated with aggressive behavior in meningiomas. *Transl Res.* 2012 Nov;160(5):355–62. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.05.007.
101. Harmanci AS, Youngblood MW, Clark VE, et al. Integrated genomic analyses of de novo pathways

underlying atypical meningiomas. *Nat Commun.* 2017 Feb 14;8:14433. DOI: 10.1038/ncomms14433.

102. Kishida Y, Natsume A, Kondo Y, et al. Epigenetic subclassification of meningiomas based on genome-wide DNA methylation analyses. *Carcinogenesis.* 2012 Feb;33(2):436–41. DOI: 10.1093/carcin/bgr260.

103. Vengoechea J, Sloan AE, Chen Y, et al. Methylation markers of malignant potential in meningiomas. *J Neurosurg.* 2013 Oct;119(4):899–906. DOI: 10.3171/2013.7.JNS13311.

104. Olar A, Wani KM, Wilson CD, et al. Global epigenetic profiling identifies methylation subgroups associated with recurrence-free survival in meningioma. *Acta Neuropathol.* 2017 Mar;133(3):431–444. DOI: 10.1007/s00401-017-1678-x.

Информация о авторах:

Куканов Константин Константинович, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Воробьева Ольга Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Забродская Юлия Михайловна, д.м.н., заведующий НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ушанов Всеслав Всеволодович, аспирант кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тастанбеков Малик Маратович, д.м.н., руководитель отделения нейрохирургии № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ситовская Дарья Александровна, научный сотрудник НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Диконенко Михаил Викторович, ординатор кафедры нейрохирургии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Kukanov Konstantin K., Ph.D., Senior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Vorobyova Olga M., Ph.D, Senior Researcher, Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Zabrodsкая Yulia M., MD, Head of the Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Ushanov Vseslav V., Clinical Resident of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Centre;

Tastanbekov Malik M., MD, Head of the Department of Neurosurgery No. 6 of the Almazov National Medical Research Centre.

Sitovskaya Darya A., Researcher, Research Laboratory of Pathomorphology of the Nervous System, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Dikonenko Mikhail V., Clinical Resident of the Department of Neurosurgery of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
 ISSN 2782-3814 (Online)
 УДК 616.155-006

РАННИЙ СЕЛЕЗЕНОЧНЫЙ ОТВЕТ НА РУКСОЛИТИНИБ КОРРЕЛИРУЕТ С ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ: РОССИЙСКОЕ РЕТРОСПЕКТИВНОЕ МНОГОЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ У БОЛЬНЫХ МИЕЛОФИБРОЗОМ

Ломаиа Е. Г.¹, Сиordia Н. Т.¹, Кулемина О. В.¹, Стругов В. В.¹,
 Сендерова О. М.², Очирова О. Е.³, Жалсанова Э. Б.³,
 Фуртовская А. Ю.¹, Алексеева Ю. А.¹, Лазорко Н. С.¹,
 Сбитякова Е. И.¹, Димов Г. П.⁴, Позина М. Г.⁴, Ли О. Ю.⁵,
 Тризна К. Б.⁶, Михалев М. А.⁷, Сокурова Е. В.⁸, Отморская А. А.⁹,
 Хазиева А. С.¹⁰, Устьянцева В. В.¹¹, Матвиенко Ю. Д.¹,
 [Зарицкий А. Ю.]¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница», Иркутск, Россия

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница имени Н. А. Семашко» Министерства здравоохранения Республики Бурятия, Улан-Удэ, Бурятия

⁴ Государственное автономное учреждение здравоохранения ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1», Челябинск, Россия

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Сахалинская областная клиническая больница», Южно-Сахалинск, Россия

⁶ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томская областная клиническая больница», Томск, Россия

⁷ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7», Красноярск, Россия

⁸ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Поликлиника № 4», Владивосток, Россия

⁹ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Барнаул, Россия

¹⁰ Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

¹¹ Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Челябинск», Челябинск, Россия

Контактная информация:

Матвиенко Юлия Дмитриевна,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: julia.rogovaia@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 05.04.2023
 и принята к печати 27.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Мы ретроспективно проанализировали эффективность руксолитиниба у пациентов с миелофиброзом (МФ) в условиях реальной клинической практики в России. В исследование были включены 42 пациента с МФ со средним возрастом 56 лет из 10 стационарных и амбулаторных клиник. Большинство пациентов (55 %) относились к группе промежуточного-1 риска по шкале DIPSS, 86 % имели массивную спленомегалию и 88 % — конституциональные симптомы. Средняя начальная доза руксолитиниба составила 15 мг два раза в день. На момент анализа 74 % пациентов продолжали прием руксолитиниба со средней продолжительностью терапии 20 месяцев. Уменьшение пальпируемых размеров селезенки не менее чем на 50 % было зарегистрировано у 36 % и 46 % пациентов доступных оценке через 3 и 6 месяцев лечения соответственно. Выявлена корреляция между ОВ, исходной спленомегалией и селезеночным ответом через 3 месяца терапии. Следует отметить, что у пациентов с уменьшением размеров селезенки на ≥ 50 % не было зарегистрировано летальных исходов. Случаев прекращения лечения из-за побочных эффектов не было. В целом, в нашем ретроспективном исследовании руксолитиниб эффективно контролировал конституциональные симптомы и уменьшал размер селезенки у пациентов с МФ. Ранний селезеночный ответ после 3 месяцев терапии, по-видимому, является прогностическим фактором для ОВ, а уменьшение размеров селезенки менее чем на 25 % следует рассматривать как неэффективность лечения у пациентов с МФ, принимающих руксолитиниб.

Ключевые слова: конституциональные симптомы, миелофиброз, общая выживаемость, руксолитиниб, селезеночный ответ.

Для цитирования: Ломаиа Е.Г., Сиordia Н.Т., Кулемина О.В., Стругов В.В., Сендерова О.М., Очирова О.Е., Жалсанова Э.Б., Фуртовская А.Ю., Алексеева Ю.А., Лазорко Н.С., Сбитякова Е.И., Димов Г.П., Позина М.Г., Ли О.Ю., Тризна К.Б., Михалев М.А., Сокурова Е.В., Отморская А.А., Хазиева А.С., Устьянцева В.В., Матвиенко Ю.Д., [Зарицкий А.Ю.] Ранний селезеночный ответ на руксолитиниб коррелирует с выживаемостью: российское ретроспективное многоцентровое исследование у больных миелофиброзом. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):64-78. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-64-78.

EARLY SPLENIC RESPONSE TO RUXOLITINIB CORRELATES WITH SURVIVAL: A RUSSIAN RETROSPECTIVE MULTICENTER STUDY IN PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS

Lomaia E. G.¹, Siordia N. T.¹, Kulemina O. V.¹, Strugov V. V.¹, Senderova O. M.², Ochirova O. E.³, Zhalsanova E. B.³, Furtovskaya A. Yu.¹, Alekseeva Yu. A.¹, Lazorko N. S.¹, Sbityakova E. I.¹, Dimov G. P.⁴, Pozina M. G.⁴, Li O. Yu.⁵, Trizna K. B.⁶, Mikhalev M. A.⁷, Sokurova E. V.⁸, Otmorskaya A. A.⁹, Khazieva A. S.¹⁰, Ustyantseva V. V.¹¹, Matvienko Yu. D.¹, [Zaritsky A. Yu.]¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russia

³ Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude, Russia

⁴ Municipal clinical Hospital No 1, Chelyabinsk, Russia

⁵ Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia

⁶ Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

⁷ Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No 7, Krasnoyarsk, Russia

⁸ Vladivostok Polyclinic No 4, Vladivostok, Russia

⁹ Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

¹⁰ Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

¹¹ Road Clinical Hospital at station Chelyabinsk JSC "Russian Railways", Chelyabinsk, Russia

Corresponding author:

Matvienko Yulia D.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: julia.rogovaia@yandex.ru

Received 05 April 2023; accepted 27 April 2023.

ABSTRACT

We retrospectively analyzed the effectiveness of ruxolitinib in patients with myelofibrosis (MF) in real clinical practice in Russia. The study included 42 patients with MF with an average age of 56 years from 10 inpatient and outpatient clinics. The majority of patients (55 %) belonged to the intermediate risk group 1 on the DIPSS scale, 86 % had massive splenomegaly and 88 % had constitutional symptoms. The average initial dose of ruxolitinib was 15 mg twice a day. At the time of analysis, 74 % of patients continued taking ruxolitinib with an average duration of therapy of 20 months. A decrease in the palpable size of the spleen by at least 50 % was recorded in 36 % and 46 % of patients assessed after 3 and 6 months of treatment, respectively. A correlation was found between OV, initial splenomegaly and splenic response after 3 months of therapy. It should be noted that no deaths were recorded in patients with a decrease in the size of the spleen by ≥ 50 %. There were no cases of discontinuation of treatment due to side effects. In general, in our retrospective study, ruxolitinib effectively

controlled constitutional symptoms and reduced the size of the spleen in patients with MF. An early splenic response after 3 months of therapy is apparently a prognostic factor for OS, and a decrease in the size of the spleen by less than 25 % should be considered as treatment ineffectiveness in patients with MF taking ruxolitinib.

Key words: constitutional symptoms, myelofibrosis, overall survival, ruxolitinib, splenic response.

For citation: Lomaia EG, Siordia NT, Kulemina OV, Strugov VV, Senderova OM, Ochirova OE, Zhalsanova EB, Furtovskaya AY, Alekseeva YuA, Lazorko NS, Sbityakova EI, Dimov GP, Pozina MG, Li OYu, Trizna KB, Mikhalev MA, Sokurova EV, Otmorskaya AA, Khazieva AS, Ustyantseva VV, Matvienko YuD, [Zaritsky AY]. Early splenic response to ruxolitinib correlates with survival: a russian retrospective multicenter study in patients with myelofibrosis. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):64-78. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-64-78.

Список сокращений: алло-ТГСК — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ИП — истинная полицитемия, МФ — миелофиброз, ОБ — общая выживаемость, ПК — периферическая кровь, пМФ — первичный миелофиброз, Пост-ИП МФ — постполицитемический МФ, Пост-ЭТ МФ — посттромбоцитемический МФ, ЭТ — эссенциальная тромбоцитемия, ELN — European LeukemiaNet, DIPSS — динамическая международная прогностическая шкала, IPSS — Международная прогностическая шкала, IWG-MRT — Международная рабочая группа по исследованию и лечению миелопролиферативных новообразований, JAK — Янус-киназа, MYSEC-PM — прогностическая модель для пост-ИП и пост-ЭТ миелофиброза, STAT — передатчики сигнала и активаторы транскрипции.

ВВЕДЕНИЕ

Миелофиброз (МФ) представляет собой группу миелопролиферативных новообразований, включающую в себя первичный миелофиброз, постполицитемический (пост-ИП) и посттромбоцитемический (пост-ЭТ) МФ с общими клиническими проявлениями, такими как цитопения, спленомегалия, конституциональные и другие сопутствующие симптомы (в том числе утомляемость, зуд, тромбозы, боль в животе). Последние могут значительно снижать качество жизни больных МФ [4].

В основе патогенеза МФ лежит нарушение регуляции сигнальных путей JAK/STAT из-за появления мутаций, обеспечивающих конститутивную активацию тирозинкиназы JAK2. Оно вызывает повышенную

секрецию провоспалительных цитокинов и активную пролиферацию миелоидных клеток, что приводит к прогрессирующему фиброзу костного мозга со значительной цитопенией, а также увеличению размеров селезенки и печени за счет экстрамедуллярного гемопоэза. Дисрегуляция цитокинов также вызывает хроническое воспаление с гиперкатаболизмом, гипоальбуминемией и потерей веса [6–9].

Руксолитиниб, ингибитор тирозинкиназ JAK1/2, успешно применяется в терапии МФ. В клинических исследованиях руксолитиниб эффективно купировал конституциональные симптомы и симптомы, связанные со спленомегалией [9]. Терапия руксолитинибом также может привести к коррекции метаболических нарушений с последующим восстановлением уровня альбумина и восстановлением массы тела [8, 10]. Важно отметить, что почти у половины пациентов с МФ на руксолитинибе наблюдается отчетливый селезеночный ответ с быстрым купированием местных симптомов, связанных со спленомегалией [10–12]. В некоторых исследованиях показана корреляция между уменьшением размера селезенки и долгосрочной выживаемостью больных [10, 14]. С другой стороны, химиотерапия и интерфероны менее эффективны в контроле симптомов МФ, так как их действие является ограниченным и кратковременным. Массивная спленомегалия и конституциональные симптомы часто полностью рефрактерны к гидроксимочевине и/или интерферонам. Кроме того, в отличие от руксолитиниба, эти препараты не приводят к существенно увеличению продолжительности жизни.

Оценка риска Международной прогностической системы оценки (IPSS) делит пациентов с МФ

на группы низкого, промежуточного-1, промежуточного-2 и высокого риска со средней общей выживаемостью примерно 11, 8, 4 и 2 года соответственно [1, 2]. К сожалению, эти категории риска не отражают опухолевый объем при МФ (в том числе спленомегалию), и у многих пациентов с МФ из группы низкого или промежуточного-1 риска наблюдаются тяжелые симптомы и/или выраженная спленомегалия. Облегчение симптомов МФ часто является первоочередной целью лечения данной категории пациентов, однако в этой области механизмы принятия решений и терапевтический подход отработаны недостаточно [5]. Исследования JUMP и ROBUST, а также некоторые данные из повседневной клинической практики подтверждают эффективность руксолитиниба у этих пациентов [19, 21, 22].

В текущих клинических исследованиях для оценки ответа на новые препараты, включая руксолитиниб, преимущественно используются критерии Международной рабочей группы по исследованию и лечению миелопролиферативных новообразований (IWG-MRT) и European LeukemiaNet (ELN) [13]. Возможность внедрения этих критериев в повседневную клиническую практику неизвестна. До сих пор нет единого мнения по нескольким важным показателям эффективности терапии, например, какой ответ на руксолитиниб следует считать оптимальным и когда можно надежно документировать неэффективность лечения.

В этом исследовании мы оценили отдаленные результаты терапии руксолитинибом у пациентов с МФ, в том числе у больных из категории низкого риска. Нашей основной целью было оценить эффективность руксолитиниба в повседневной клинической практике в России, а также определить связь селезеночного ответа с выживаемостью больных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено ретроспективное исследование историй болезни, собранных в 10 стационарных и амбулаторных гематологических центрах по всей России. Участвующие клиники были в основном неакадемическими государственными учреждениями здравоохранения.

Протокол исследования, индивидуальные регистрационные формы пациентов (ИРФ) и информационные листы пациентов были составлены группой специалистов Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова.

Критерии отбора пациентов были следующими: а) возраст ≥ 18 лет; б) МФ (первичный или пост-ИП/пост-ЭТ), диагностированный в соответствии с критериями ВОЗ 2008 года (пост-ИП/пост-ЭТ МФ)

или критериями ВОЗ 2016 года (пМФ) [25, 26]; в) лечение руксолитинибом любой продолжительности; г) отсутствие в анамнезе трансформации в острый лейкоз на момент начала лечения руксолитинибом.

Участвующим центрам было рекомендовано включать всех подходящих пациентов без исключений.

Из историй болезни собиралась следующая информация: демографические данные (инициалы пациентов, пол, возраст на момент постановки первичного диагноза миелопролиферативного заболевания и трансформации ИП/ЭТ в пост-ИП/пост-ЭТ МФ, возраст на момент начала лечения руксолитинибом); история МФ на момент постановки диагноза или трансформации (дата постановки диагноза, общий анализ крови, статус мутации JAK2, CALR, MPL, размер селезенки и печени при физикальном обследовании, наличие конституциональных симптомов, оценка группы риска по IPSS и DIPSS, MYSEC оценка риска для пациентов с вторичным МФ); последующее наблюдение (дата начала приема руксолитиниба, начальная доза и изменение дозы, перерывы в терапии и их причины, изменения общего анализа крови, размеров селезенки и печени, изменения шкалы риска DIPSS, все симптомы заболевания, в том числе конституциональные, даты прекращения приема исследуемого препарата и причины прекращения терапии). При отмене препарата анализировали последующую выживаемость и развитие трансформации в острый лейкоз. Анализ побочных эффектов руксолитиниба, которые хорошо описаны в других работах, не был целью настоящего исследования, и такие данные не собирались.

Эффективность руксолитиниба оценивали по уменьшению размеров селезенки, изменениям конституциональных симптомов (ночная потливость, потеря массы тела, лихорадка) и общей выживаемости пациентов. Ответом считали только исчезновение всех конституциональных симптомов, так как более детальный анализ был невозможен. Селезеночный ответ оценивали в соответствии с критериями IWG-MRT и ELN у пациентов, разделенных на 3 категории ($< 25\%$, $25- < 50\%$ и $\geq 50\%$ уменьшение пальпируемого размера) [13]. Для оценки прогностического значения раннего селезеночного ответа анализировались изменения пальпируемого размера селезенки от исходного уровня к 3 и 6 месяцам терапии.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения SPSS версии 23.0 и статистического пакета R версии 3.0.1. Для проверки типа распределения количественных переменных использовался W-критерий Шапиро-Уилка. Во всех случаях распределение переменных не соответствовало нормальному. Количественные

переменные описывались как медиана и диапазон. Качественные переменные были представлены в виде абсолютных значений и процентов. Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера. Лог-ранговый критерий использовали для оценки значимости различий в выживаемости между группами пациентов. Влияние предполагаемых факторов риска (клинических и лабораторных) на общую выживаемость и селезеночный ответ анализировали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса и логистической регрессии соответственно. Статистические различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая популяция

Всего было включено 42 пациента с первичным и вторичным МФ. Из них 17 были мужского пола (40 %) и 69 % имели первичный МФ. Мутация JAK2V617F была обнаружена с помощью ПЦР

у 83 % (25/30) пациентов. Среднее время от постановки диагноза МФ до начала лечения руксолитинибом составило 31 месяц (диапазон 0–250 месяцев), а средний возраст начала лечения руксолитинибом составил 56 лет (диапазон 26–76 лет). Все пациенты, кроме одного, предварительно получали гидроксимочевину и были устойчивы к ней. Вероятно, это отражает тенденцию назначать руксолитиниб преимущественно более молодым пациентам с высокой опухолевой массой и как минимум одной неудачей лечения в анамнезе. Более подробное описание исходных клинико-лабораторных показателей всей группы можно найти в таблице 1.

Доза руксолитиниба, изменения дозы и отмена препарата

Начальная доза руксолитиниба составляла 15 мг два раза в день у 64,3 % (27/42) и 20 мг два раза в день у 21,4 % (9/42) пациентов. Только 6 больных начинали лечение с ≤ 20 мг в день. Следует отметить, что начальная доза руксолитиниба

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Характеристика	Пациенты, n = 42
Возраст	Медиана, лет (диапазон)
	> 65 лет, n (%)
Мужской пол, n (%)	
Тип МФ	Первичный, n (%)
	пост-ИП/пост-ЭТ, n (%)
Уровень гемоглобина, г/л	Медиана (диапазон)
	< 100, n (%)
Число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана (диапазон)
	< 100, n (%)
	100–200, n (%)
	> 200 $\times 10^9/\text{л}$, n (%)
	Нет данных, n (%)
Число лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	Медиана (диапазон)
	> 25, n (%)
Бласты в ПК ≥ 1 %, n (%)	
Мутация JAK2 ^{V617F} , n (%)	
Трансфузионная зависимость, n (%)	
Конституциональные симптомы, n (%)	

Размер селезенки при пальпации (ниже края реберной дуги)	Медиана, см (диапазон)
	< 5 см
	5-< 10 см
	≥ 10 см
Размер печени при пальпации (ниже края реберной дуги)	n (%)
	Медиана, см (диапазон)
Группа риска по DIPSS	Низкий, n (%)
	Промежуточный-1, n (%)
	Промежуточный-2, n (%)
	Высокий, n (%)
	Неизвестный, n (%)
Размер селезенки при пальпации в группе DIPSS промежуточный-1	Медиана, см (диапазон)
	< 5 см, n (%)
	5-< 10 см, n (%)
	≥10 см, n (%)
Размер селезенки при пальпации в группе DIPSS промежуточный-2/высокий	Медиана, см (диапазон)
	< 5 см, n (%)
	5-<10 см, n (%)
	≥10 см, n (%)
Начальная доза руксолитиниба	20 мг x 2 раза в день, n (%)
	15 мг x 2 раза в день, n (%)
	10 мг x 2 раза в день, n (%)
	5 мг x 2 раза в день, n (%)
	15 мг x 1 раз в день, n (%)
Медиана времени от диагноза до начала приема руксолитиниба, мес. (диапазон)	

была за пределами рекомендуемого диапазона доз с поправкой на тромбоцитопению у 71 % пациентов [15]. В частности, она была ниже рекомендованной у 50 % и выше у 21 % пациентов. Увеличение дозы было предпринято только у 30 % больных, а средняя суточная доза руксолитиниба составляла 15 мг два раза в сутки. Скорее всего, это связано с отсутствием опыта применения препарата и, к сожалению, с локальными проблемами с лекарственным обеспечением (ограниченный доступ к руксолитинибу).

В целом руксолитиниб хорошо переносился. На момент сбора данных лечение руксолитинибом продолжалось у большинства пациентов (74 %), у таких лиц медиана экспозиции руксолитинибом составляла 20 месяцев (диапазон 1–80). Средняя

продолжительность терапии руксолитинибом у всех пациентов составила 29 мес. (диапазон 1–80). Перерывы в лечении из-за токсичности были редки, в основном кратковременны и связаны только с гематологической токсичностью. В частности, тромбоцитопения 3–4 степени явилась причиной прерывания лечения руксолитинибом у 4 пациентов со средним перерывом в лечении 10 дней. Препарат пришлось полностью отменить у 11 (26 %) пациентов после средней продолжительности лечения 33 месяца (диапазон 6–73). В течение первого года терапии руксолитиниб был отменен только у одного пациента и по его собственному решению. У остальных 8 пациентов причины отмены препарата были следующие: смерть от прогрессии МФ

(n = 2), сердечно-сосудистые события (n = 5) и невозможность приема препарата (n = 1).

Изменения пальпируемого размера селезенки на руксолитинибе

На момент начала лечения руксолитинибом у подавляющего большинства пациентов наблюдалась массивная спленомегалия, определяемая как пальпируемый размер селезенки ≥ 10 см ниже края левой реберной дуги. Средний размер селезенки составлял 20 см (диапазон 2–50) в начале исследования. Он уменьшился в среднем на 10 см (диапазон 0–35) и 10 см (диапазон 0–30) ниже края левой реберной дуги после 3 месяцев и 6 месяцев лечения соответственно. Согласно критериям IWG-MRT, ответ селезенки через 3 и 6 месяцев терапии был зарегистрирован у 36,5 % (15/41) и 47,5 % (19/40) пациентов соответственно (больные с исходно пальпируемой спленомегалией < 5 см ниже реберного края были исключены). У всех остальных пациентов селезеночный ответ соответствовал критериям стабилизации.

Индивидуальные изменения размеров селезенки через 3 и 6 месяцев лечения руксолитинибом показаны на рисунках 1a и 1b.

Через 3 месяца лечения уменьшение размеров селезенки не менее чем на 50 % наблюдалось у 36 % (15/42) больных. Примечательно, что у двух пациентов в этот момент времени при пальпации был нормальный размер селезенки. Спленомегалия осталась неизменной у 8 человек. Увеличение размеров селезенки (≤ 25 % от исходного уровня) наблюдалось только у одного больного.

Селезеночный ответ еще больше углубился после 3 дополнительных месяцев лечения, при этом у большинства пациентов наблюдалось некоторое уменьшение размера селезенки. Селезеночный ответ не наблюдался только у 4 пациентов, а незначительное увеличение размеров селезенки было обнаружено в одном случае. У одного больного селезеночный ответ после 6 месяцев лечения определить не удалось.

Пациенты были дополнительно разделены на 3 группы в зависимости от степени уменьшения размеров селезенки относительно базального уровня

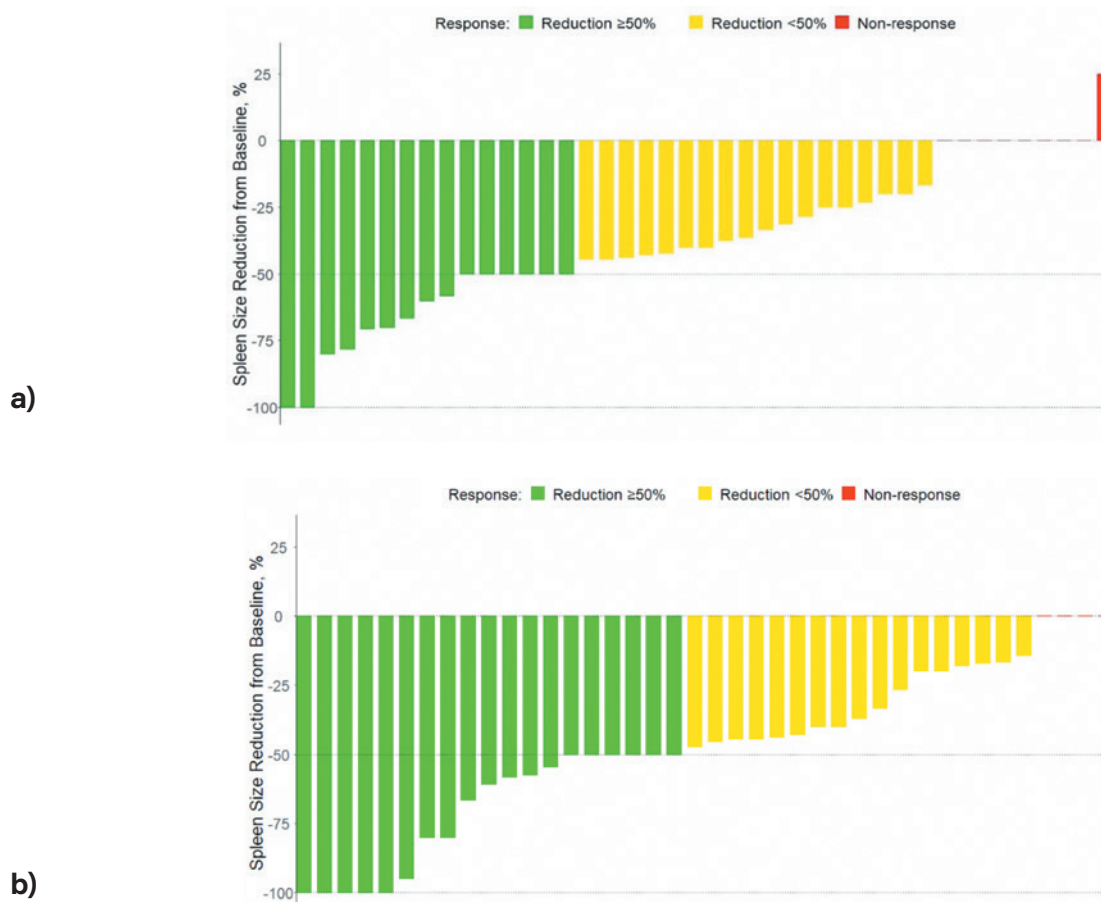


Рис. 1. Изменение пальпаторных размеров селезенки: а) через 3 месяца (n = 42); б) через 6 месяцев лечения (n = 41)

(< 25 %, 25–50 % и $\geq$ 50 %). В таблице 2 приведены доли пациентов с разным уровнем селезеночного ответа после 3 и 6 месяцев терапии руксолитинибом во всей выборке и в наиболее многочисленной подгруппе промежуточного риска 1 по шкале DIPSS. Селезеночный ответ не отличался в группах пациентов с промежуточным-1 и промежуточным-2/высоким риском во всех оцениваемых временных точках ($p > 0,05$).

Затем мы оценили изменения размера селезенки в период между 3 и 6 месяцами лечения, где 40 пациентов имели поддающиеся оценке данные. Размер селезенки не изменился у половины больных. Только у некоторых пациентов (12,5 %, 5/40) отмечалось уменьшение размеров селезенки менее чем на 50 % после 3 месяцев лечения, но достижение селезеночного ответа к 6 месяцам терапии. С другой стороны, увеличение размера селезенки от надгирало наблюдалось у 12,5 % (5/40) больных. У большинства этих пациентов (4 из 5) рост селезенки был

незначительным (максимум 5 см). Интересно, что у всех пациентов с ростом селезенки ее размер исходно превышал 10 см ниже края реберной дуги.

Корреляции с общей выживаемостью

На момент обработки данных большинство пациентов (83,3 %) были живы, медиана наблюдения составила 29 месяцев (от 1 до 81). 16,7 % (7/42) больных умерли. Смертность составила 12,5 % (3/24) у пациентов с низкой/промежуточной-1 и 22 % (4/18) у пациентов с промежуточной-2/высокой категорией риска по DIPSS ($p = 0,4$). Летальных исходов в течение первого года терапии руксолитинибом не было. Расчетная общая выживаемость (ОВ) через 2 года и 3 года наблюдения составила 95,8 % и 87,3 % соответственно. Среднее время наблюдения среди живых и умерших пациентов составило 28 месяцев (диапазон 5–80) и 33 месяца (диапазон 22–70) соответственно. Общая выживаемость всех

Таблица 2. Доля пациентов с уменьшением размеров селезенки < 25 %, 25–50 %, $\geq$ 50 % через 3 и 6 месяцев лечения

Время от начала терапии		Редукция размеров селезенки	
		0 - < 25 %	25 - < 50 %
3 месяца	Все пациенты (n = 42)	13 (31 %)	14 (33 %)
	Промежуточный-1 (n = 23)	6 (22 %)	8 (35 %)
6 месяцев	Все пациенты (n = 41)	11 (27 %)	11 (27 %)
	Промежуточный-1 (n = 23)	5 (22 %)	5 (22 %)

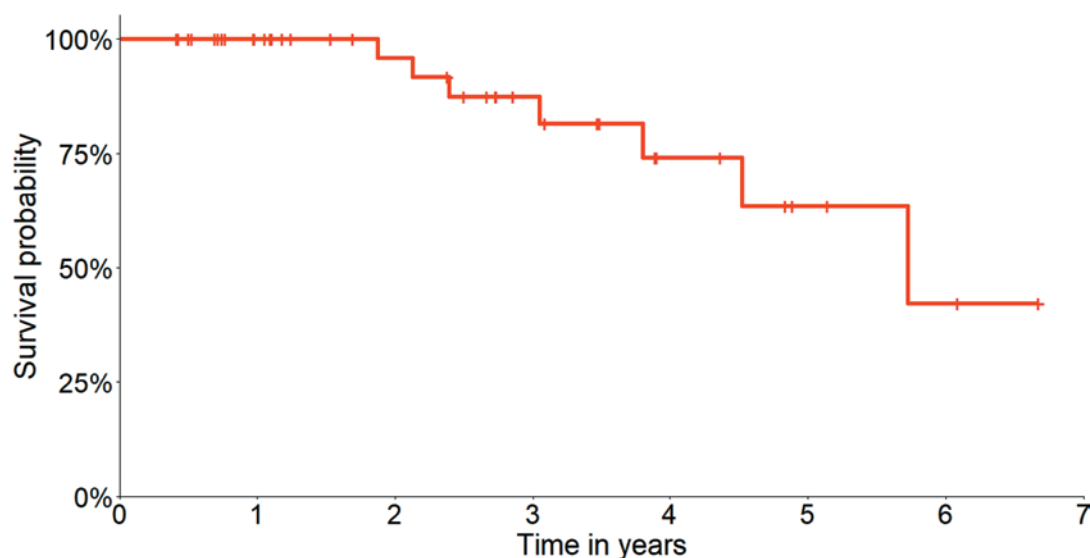


Рис. 2. Общая выживаемость всех пациентов (n = 42)

пациентов с МФ, получавших руксолитиниб в нашем исследовании, представлена на рисунке 2.

Мы проанализировали, коррелирует ли уровень селезеночного ответа после 3 и 6 месяцев терапии с общей выживаемостью у наших пациентов. Значительно более высокая общая выживаемость наблюдалась у пациентов, достигших сокращения селезенки не менее чем на 50 % по сравнению с уменьшением селезенки менее чем на 50 % после 3 месяцев лечения руксолитинибом ($p = 0,021$). Примечательно, что среди этих пациентов не было зарегистрировано летальных исходов или прогрессирования заболевания на протяжении всего периода наблюдения. Расчетная ОВ была особенно плохой у пациентов с уменьше-

нием размера селезенки менее чем на 25 % после 3 месяцев лечения (рис. 3а и b).

Среди пациентов с уменьшением размера селезенки не менее чем на 50 % после 6 месяцев лечения только 5 % (1/19) умерли за время наблюдения. Умерший пациент достиг селезеночного ответа только после 6 месяцев терапии. Еще четыре пациента, у которых не было достигнуто 50 % уменьшения размеров селезенки через 3 месяца терапии, но был такой ответ после 6 месяцев приема руксолитиниба, были живы на момент последнего зарегистрированного визита. Не было статистически значимой разницы в ОВ между пациентами с уменьшением размера селезенки $< 50\%$ и $\geq 50\%$

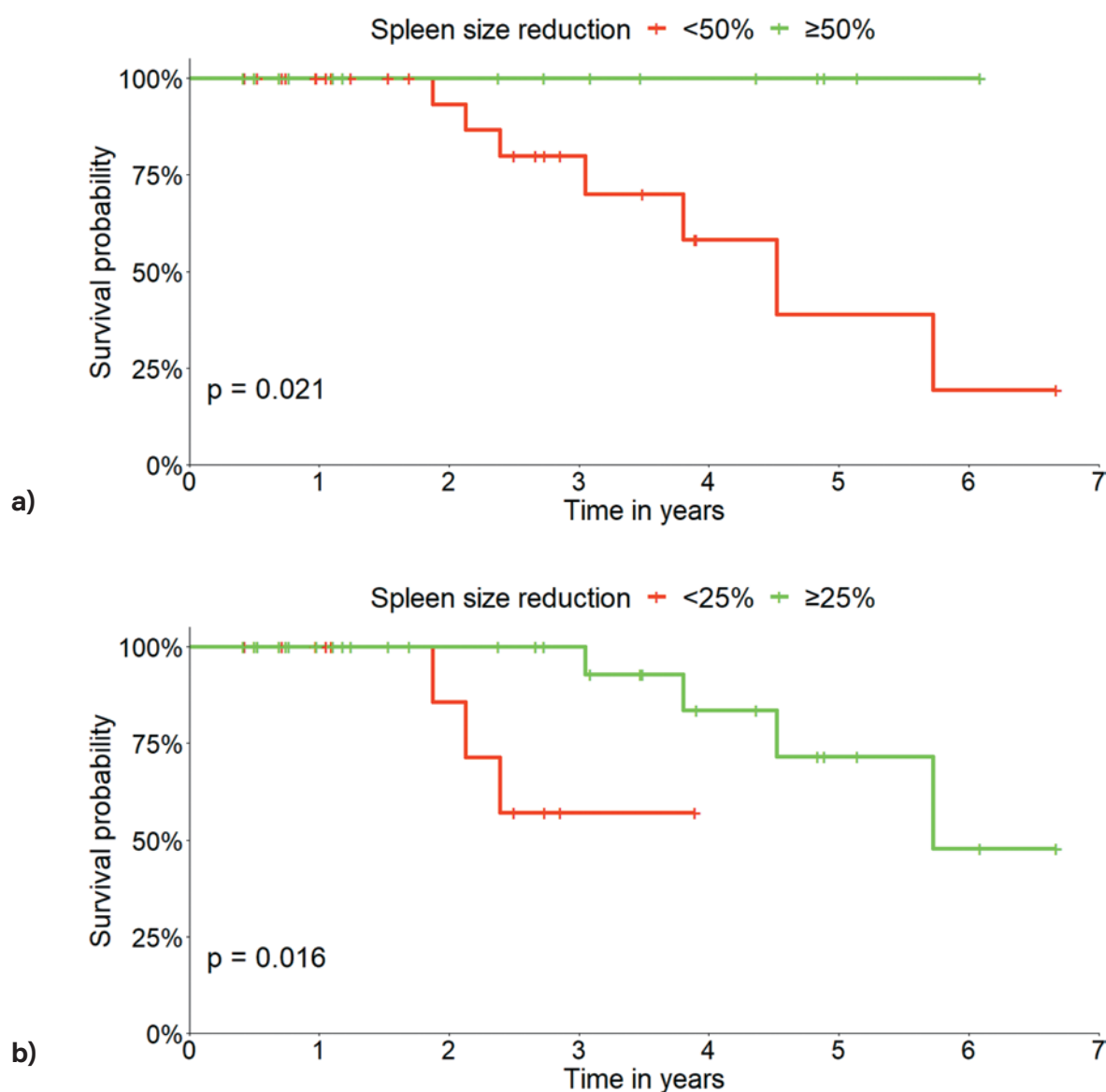


Рис. 3. Общая выживаемость в зависимости от уровня селезеночного ответа после 3 месяцев терапии руксолитинибом, $n = 42$: а) $< 50\%$ против $\geq 50\%$, $p = 0,021$; б) $< 25\%$ против $\geq 25\%$, $p = 0,016$

через 6 месяцев, однако тенденция хорошо заметна на графике выживаемости (рис. 4).

Мы также проанализировали взаимосвязь нескольких факторов риска с достижением не менее 50 % уменьшения селезенки через 3 месяца лечения, а также с ОВ. В этот анализ были включены исходный размер селезенки (< 10 см против ≥ 10 см ниже края реберной дуги), группа риска по DIPSS, уровень гемоглобина (≥ 100 г/л против < 100 г/л), количество тромбоцитов ($\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ и $< 200 \times 10^9/\text{л}$), количество лейкоцитов ($\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ и $< 10 \times 10^9/\text{л}$), количество бластов в периферической крови ($< 1\%$ против $\geq 1\%$), время от постановки диагноза МФ до начала терапии руксолитинибом (> 24 месяцев против ≤ 24 месяцев), тип миелофиброза (пМФ или пост-ИП/пост-ЭТ МФ) и статус мутации JAK2^{V617F}.

При однофакторном анализе мы не обнаружили каких-либо клинических или лабораторных показателей, которые достоверно коррелировали бы с ранним селезеночным ответом. Между тем как в однофакторном, так и в многофакторном анализе отсутствие массивной спленомегалии (размер селезенки < 10 см) ($p = 0,047$) и уменьшение размера селезенки не менее чем на 50 % через 3 месяца лечения ($p < 0,001$) независимо коррелировали с лучшей ОВ. Кроме того, наблюдалась тенденция к неблагоприятной ОВ у пациентов с более длительной продолжительностью заболевания (≤ 24 месяцев против > 24 месяцев) ($p = 0,062$). К сожалению, мы не смогли проанализировать влияние начальной дозы руксолитиниба, поскольку большинство пациентов получали 15 мг два раза в день.

Влияние руксолитиниба

на конституциональные симптомы

К сожалению, участвующие центры не использовали опросники для оценки симптомов заболевания. По данным медицинской документации, на момент начала лечения у 88 % (37) пациентов отмечался хотя бы один конституциональный симптом. Интересно, что 91 % (21/23) больных имели конституциональные симптомы в категории промежуточного риска DIPSS-1. Симптомы полностью исчезли у 62 % (23/37) и 89 % (33/37) пациентов через 1 и 3 месяца лечения руксолитинибом соответственно. Во всех, кроме двух, случаях полное исчезновение симптомов заболевания было зафиксировано через 6 месяцев. Симптомы возвращались только у тех людей, у которых были длительные перерывы в лечении или постоянное прекращение приема руксолитиниба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наша популяция пациентов отличалась от пациентов, наблюдавшихся в клинических испытаниях и других опубликованных когортах повседневной практики, гораздо более молодым возрастом и преимущественно промежуточным-1 риском по шкале DIPSS [4, 11, 18, 19]. Кроме того, у большинства наших пациентов, в отличие от пациентов в итальянских исследованиях, были выраженные симптомы, особенно в категории низкого риска [18, 20]. Этот факт можно объяснить селекцией больных в условиях ограниченных ресурсов. В то же время другие исходные факторы, такие как уровни гемоглобина и тромбоцитов, количество лейкоцитов в перифе-

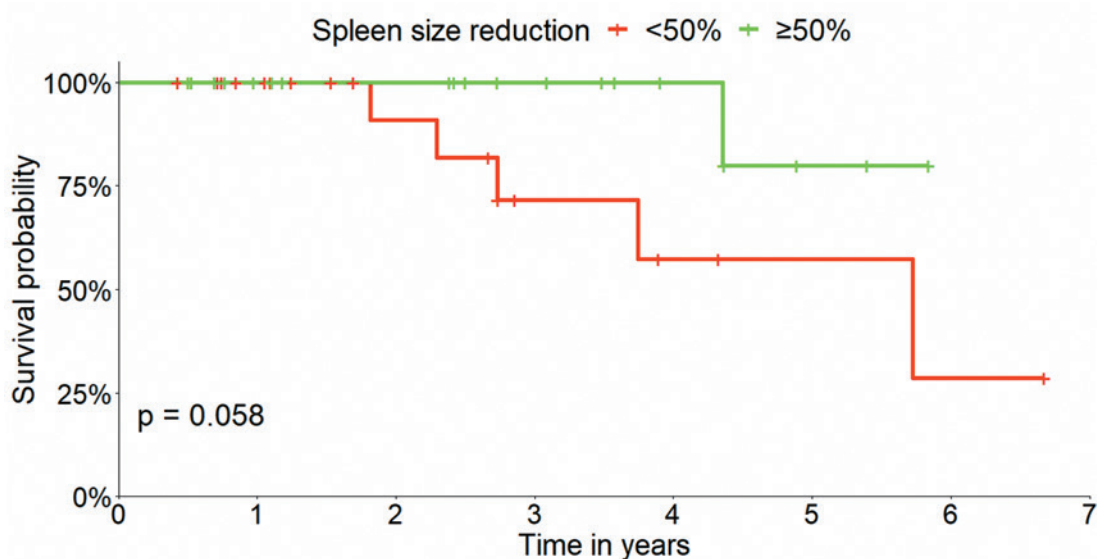


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от уровня селезеночного ответа после 6 месяцев терапии руксолитинибом ($n = 41$), $p = 0,058$

рической крови и количество blastов, были сопоставимы с другими выборками [18–21], а доля пациентов с массивной спленомегалией в нашей группе промежуточного-1 (почти 60 %) была сопоставима с данными итальянского исследования [20].

Из-за ограниченного доступа к таблеткам по 20 мг в большинстве центров, участвовавших в нашем исследовании, руксолитиниб назначался в сниженной дозе (15 мг два раза в день). При этом ответ по симптомам и селезенке был сопоставим с исследованиями COMFORT-I, UK ROBUST и другими когортами «обычной практики», где пациенты получали в основном 20 мг два раза в день [8, 11, 12, 18–21]. Этому эффекту могли способствовать преобладание пациентов с низким уровнем риска и/или нечастые перерывы в приеме лекарств в нашей когорте. Действительно, хотя в нашем исследовании селезеночный ответ был схож в группах риска DIPSS промежуточный-1 и выше, как и в исследовании ROBUST, Palandri и соавторы показали корреляцию между неблагоприятным риском по IPSS и недостаточным селезеночным ответом в гораздо большей выборке пациентов [18]. В некоторых сообщениях также показано, что более низкие начальные дозы руксолитиниба ассоциированы с лучшей переносимостью и перерывами в терапии [20, 23].

Более высокая общая выживаемость у наших пациентов по сравнению с участниками некоторых исследований, проведенных при поддержке фармкомпаний [10, 16], также может быть связана с преобладанием пациентов с благоприятным риском DIPSS, а также с более молодым средним возрастом. Примечательно, что наша медиана ОВ соответствовала итальянской выборке и группе промежуточного-1 риска в исследовании JUMP [19, 20].

Предыдущие исследования показали связь между уменьшением размера селезенки не менее чем на 50 % после 6 месяцев лечения руксолитинибом и более благоприятной общей выживаемостью [16, 18]. В отличие от последних исследований, мы оценивали влияние ответа селезенки в более ранний момент времени через 3 месяца терапии, поскольку в нашем наблюдении и в нескольких других исследованиях наибольшая динамика селезенки была в течение первых 3 месяцев после начала лечения руксолитинибом [12, 14, 18, 19]. Мы показали, что у пациентов с любым селезеночным ответом после 3 месяцев терапии селезенка может продолжать уменьшаться, но изменения с течением времени не так выражены, особенно у лиц с недостаточным ответом в более ранние сроки.

Действительно, ранний селезеночный ответ, определяемый как уменьшение размера селезенки не менее чем на 50 % после 3 месяцев терапии руксолитинибом, значительно влиял на ОВ в нашей ко-

горте. Выявить исходные факторы, коррелирующие с ранним ответом, нам не удалось, что может быть связано с небольшим размером выборки и несбалансированным распределением этих параметров между анализируемыми подгруппами. Кроме того, наши результаты показывают, что пациенты с уменьшением размера селезенки не менее чем на 25 % также получали пользу от руксолитиниба с более высокой ожидаемой общей выживаемостью по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение. Однако в нашем наблюдении, как и в некоторых других публикациях [16, 18], эта группа пациентов находится в группе высокого риска неэффективности лечения и смерти. Примечательно, что новые критерии неэффективности руксолитиниба Harrisson и коллег определяют резистентность к руксолитинибу при МФ как < 30 % уменьшение пальпируемого размера селезенки после как минимум 3 месяцев лечения [24]. Это согласуется с нашими результатами и подтверждает, что пациенты с уменьшением селезенки < 25 % через 3 месяца могут считаться резистентными к руксолитинибу.

Очевидно, что в нашем исследовании есть несколько ограничений, которые снижают надежность наших результатов. Во-первых, оно имеет ретроспективный дизайн с отсутствующими данными в нескольких моментах времени. Во-вторых, существует явная предвзятость при отборе пациентов в пользу более молодых людей с благоприятным риском, с выраженной симптоматикой и большой опухолевой массой. Также мы смогли оценить селезеночный ответ только пальпаторно. Тем не менее, отсутствие строгих критериев включения/исключения делает наше исследование более репрезентативным для повседневной клинической практики по сравнению с клиническими испытаниями 3 фазы, особенно в отношении долгосрочных результатов и условий ограниченных ресурсов.

ВЫВОДЫ

В нашей ретроспективной «реальной» когорте с высокой опухолевой массой руксолитиниб хорошо переносился и был довольно эффективен в редукции спленомегалии и контроле конституциональных симптомов. На момент сбора данных подавляющее большинство пациентов были живы и продолжали лечение.

В соответствии с данными других авторов селезеночный ответ имел прогностическую значимость для общей выживаемости. Наши данные указывают на то, что уменьшение размера селезенки не менее чем на 50 % в течение первых 3 месяцев терапии руксолитинибом следует считать оптимальным, поскольку такой ответ ассоциирован с лучшей выживаемостью.

Мы можем предположить, что следует попытаться увеличить дозу руксолитиниба у пациентов, у которых не достигается оптимальный селезеночный ответ. В небольшой группе больных с признаками рефрактерного заболевания и уменьшением размера селезенки менее чем на 25 % через 3 месяца лечения необходимо пересмотреть терапевтическую стратегию. У подходящих пациентов следует использовать алло-ТГСК или включать их в клинические исследования новых препаратов. Однако при отсутствии альтернативных вариантов для пациентов со стабильным заболеванием прием руксолитиниба можно продолжить в максимально переносимой дозе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (договор № 075-15-2022-301). / The work was supported financially by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Contract No. 075-15-2022-301)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the Mayo clinic experience. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87:25–33. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.001>
2. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009; 111:2895–2901. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-170449>
3. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, et al. GITMO. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica.* 2008; 93:1514–1522. <https://doi.org/10.3324/haematol.12828>
4. Harrison CN, Mesa RA, Kiladjan JJ, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol.* 2013; 162:229–239. <https://doi.org/10.1111/bjh.12375>
5. Mitra D, Kaye JA, Piecoro LT, et al. Symptom burden and splenomegaly in patients with myelofibrosis in the United States: a retrospective medical record review. *Cancer medicine.* 2013; 2(6):889–898. <https://doi.org/10.1002/cam4.136>
6. Čokić VP, Mitrović-Ajtić O, Beleslin-Čokić BB, et al. Proinflammatory Cytokine IL-6 and JAK-STAT Signaling Pathway in Myeloproliferative Neoplasms. *Mediators of inflammation* (2015). 2015:1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/453020>
7. Quintás-Cardama A, Verstovsek S. Molecular pathways: Jak/STAT pathway: mutations, inhibitors, and resistance. *Clinical Cancer Research.* 2013; 19:1933–1940. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0284>
8. Mesa RA, Verstovsek S, Gupta V, et al. Effects of ruxolitinib treatment on metabolic and nutritional parameters in patients with myelofibrosis from COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15:214–221. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2014.12.008>
9. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D, et al. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: a comprehensive cytokine profiling study. *JCO.* 2011; 29:1356–1363. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.9490>
10. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, et al. COMFORT Investigators. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica.* 2015; 100:1139–1145. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.119545>
11. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med.* 2012; 366:799–807. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110557>
12. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J. Hematol. Oncol.* 2017; 10:55. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0417-z>
13. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood.* 2013; 122:1395–1398. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-03-488098>
14. Miller CB, Komrokji RS, Mesa RA, et al. Practical Measures of Clinical Benefit With Ruxolitinib Therapy: An Exploratory Analysis of COMFORT-I. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17:479–487. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.05.015>
15. JAKAFI® (ruxolitinib) tablets, for oral use Initial U. S. Approval (2011). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202192s017lbl.pdf (accessed on 27 May 2020)
16. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival

advantage in comparison to matched historical controls. *Blood*. 2012; 120:1202–1209. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-414631>

17. Cervantes F, Pereira A Does ruxolitinib prolong the survival of patients with myelofibrosis? *Blood*. 2017; 129:832–837. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-731604>

18. Palandri F, Palumbo GA, Bonifacio M, et al. Baseline factors associated with response to ruxolitinib: an independent study on 408 patients with myelofibrosis. *Oncotarget*. 2017; 8:79073–79086. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18674>

19. Al-Ali HK, Griesshammer M, le Coutre P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016; 101:1065–1073. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.143677>

20. Palandri F, Tiribelli M, Benevolo G, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib in intermediate-1 IPSS risk myelofibrosis patients: Results from an independent study. *Hematol Oncol*. 2018; 36(1):285–290. <https://doi.org/10.1002/hon.2429>

21. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S, et al. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1–, intermediate-2–, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *Br J of Haematol*. 2015; 170:29–39. <https://doi.org/10.1111/bjh.13379>

22. Davis KL, Côté I, Kaye JA, et al. Real-World Assessment of Clinical Outcomes in Patients with Lower-Risk Myelofibrosis Receiving Treatment with Ruxolitinib. *Advances in hematology*. 2015; 848473:1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/848473>

23. Talpaz M, Erickson-Viitanen S, Hou K, et al. Evaluation of an alternative ruxolitinib dosing regimen in patients with myelofibrosis: an open-label phase 2 study. *Br J Hematol Oncol*. 2018; 11:101. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0642-0>

24. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi A, et al. Fedratinib (FEDR) in myelofibrosis (MF) patients previously treated with ruxolitinib (RUX): A reanalysis of the JAKARTA-2 study. *J. Clin. Oncol*. 2019; 37:7057. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.7057

25. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114:937–951. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-03-209262>

26. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>

Информация об авторах:

Ломаиа Елза Галактионовна, к.м.н., заведующий НИО иммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сиордия Надия Тамазовна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кулемина Ольга Владимировна, научный сотрудник НИО иммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Стругов Владимир Владимирович, научный сотрудник НИЛ онкогематологии Института онкологии и гематологии, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сендерова Ольга Михайловна, к.м.н., врач-гематолог консультативно-диагностической поликлиники, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почета» областная клиническая больница»;

Очирова Оксана Ешиевна, заведующий отделением гематологии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия;

Жалсанова Эржена Баировна, врач-гематолог отделения гематологии, ГАУЗ «Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко» Минздрава Республики Бурятия;

Фуртовская Анна Юрьевна, врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Юлия Алексеевна, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лазорко Наталия Сергеевна, заведующий отделением специализированной медицинской помощи онкологическим пациентам консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сбитякова Евгения Игоревна, врач-гематолог отделения специализированной медицинской помощи онкологическим пациентам консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Димов Георгий Павлович, к.м.н., врач-гематолог гематологического кабинета, ГАУЗ ордена Трудово-

го Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1» (Челябинск);

Позина Марина Гарольдовна, врач-гематолог, ГАУЗ ордена Трудового Красного Знамени «Городская клиническая больница № 1» (Челябинск);

Ли Ольга Юрьевна, врач-гематолог отделения гематологии, ГБУЗ «Сахалинская областная клиническая больница»;

Тризна Ксения Борисовна, врач-гематолог Томской областной клинико-диагностической поликлиники, ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»;

Михалев Михаил Алексеевич, врач-гематолог отделения гематологии и химиотерапии, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 7»;

Сокурова Елена Васильевна, врач-гематолог поликлинического отделения № 4, КГБУЗ «Поликлиника № 4» (Владивосток);

Отморская Анна Александровна, врач-гематолог краевой консультативной поликлиники, КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул);

Хазиева Анна Сергеевна, врач-гематолог консультативно-диагностической поликлиники, КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница»;

Устьянцева Виктория Владимировна, врач-гематолог поликлинического отделения, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Челябинск»;

Матвиенко Юлия Дмитриевна, научный сотрудник НИО иммуноонкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

[Зарицкий Андрей Юрьевич], д.м.н., директор Института онкологии и гематологии, ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Lomaia Elza G., PhD, Head of the Research Institute of Immuno-Oncology, Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Siordia Nadia T., Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre;

Kulemina Olga V., Researcher, Research Institute of Immuno-Oncology, National Center for Personalized Medicine, Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre;

Strugov Vladimir V., Researcher, Research Laboratory of Oncohematology, Institute of Oncology and Hematology, Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre;

Senderova Olga M., PhD, Hematologist, Consultative and diagnostic polyclinic, Irkutsk Regional Clinical Hospital;

Ochirova Oksana E., Head of the Department of Hematology, Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude;

Zhalsanova Erzhena B., Hematologist, Department of Hematology, Semashko Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude;

Furtovskaya Anna Yu., Hematologist, Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Yulia A., PhD, Head of the Department of Chemotherapy of Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation No. 2, Almazov National Medical Research Centre;

Lazorko Natalia S., Head of the Department of Specialized Medical Assistance to Oncological Patients of the Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Centre;

Sbityakova Evgenia I., Hematologist, Department of Specialized Medical Assistance to Cancer Patients of the Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Centre;

Dimov Georgiy P., PhD, Hematologist, Hematology office, Municipal Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk;

Pozina Marina G., Hematologist, Municipal Clinical Hospital No. 1, Chelyabinsk;

Li Olga Yu., Hematologist, Department of Hematology, Sakhalin Regional Clinical Hospital, Yuzhno-Sakhalinsk;

Trizna Ksenia B., Hematologist, Tomsk Regional Clinical and Diagnostic Polyclinic, Tomsk Regional Clinical Hospital;

Mikhalev Mikhail A., Hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 7;

Sokurova Elena V., Hematologist, Polyclinic Department No. 4, Vladivostok Polyclinic No. 4;

Otmorskaya Anna A., Hematologist at the regional consultative polyclinic, Regional Clinical Hospital, Barnaul;

Khazieva Anna S., Hematologist, Consultative and Diagnostic Polyclinic, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital;

Ustyantseva Victoria V., Hematologist, Polyclinic Department, Road Clinical Hospital at station Chelyabinsk JSC «Russian Railways»;

Matvienko Yulia D., Researcher, Research Institute of Immuno-Oncology, Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

[Zaritsky Andrey Yu.], PhD, former Director of the Institute of Oncology and Hematology, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.831-006

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ДЕНДРИТНО- КЛЕТОЧНОЙ ВАКЦИНОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ГЛИАЛЬНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

Нечаева А. С.^{1, 2}, Куканов К. К.¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Нечаева Анастасия Сергеевна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: nechaeva_as@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 11.04.2023
и принята к печати 26.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Вакциноterapia как метод иммунотерапии является перспективным направлением в нейроонкологии, конечная цель которой повысить эффективность лечения пациентов со злокачественными глиальными опухолями головного мозга. В данной статье на основе анализа отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных созданию и применению вакцинотерапии в нейроонкологии, рассмотрены основные принципы вакцинотерапии, используемые при лечении глиобластом, а также представлены результаты наиболее значимых клинических исследований в этой области. В статье обсуждаются перспективы использования вакцинотерапии в качестве дополнительного метода лечения глиобластомы и возможные препятствия на пути к ее широкому применению.

Ключевые слова: глиобластома, дендритные клетки, иммунотерапия, неоантигены.

Для цитирования: Нечаева А.С., Куканов К.К. Достижения и перспективы дальнейшего развития дендритно-клеточной вакцинотерапии пациентов со злокачественными глиальными опухолями. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3): 79-90. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-79-90.

ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS IN DENDRITIC CELL VACCINE THERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT GLIAL TUMORS

Nechaeva A. S.^{1, 2}, Kukanov K. K.¹

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nechaeva Anastasia S.,
Polenov Russian Scientific Research
Institute of Neurosurgery,
Mayakovsky str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 1910141.
E-mail: nechaeva_as@almazovcente.ru

Received 11 April 2023; accepted 26 April 2023.

ABSTRACT

Vaccine therapy as a method of immunotherapy is a promising direction in neurooncology, the ultimate goal of which is to increase the effectiveness of the treatment of patients with malignant glial tumors of the brain. In this article, based on the analysis of domestic and foreign literature sources devoted to the creation and application of vaccine therapy in neurooncology, the main principles of vaccine therapy used in the treatment of glioblastomas are considered, and the results of the most significant clinical studies in this area are presented. The article discusses the prospects for the use of vaccine therapy as an additional treatment for glioblastoma and possible obstacles to its widespread use.

Key words: dendritic cells, glioblastoma, immunotherapy, neoantigens.

For citation: Nechaeva AS, Kukanov KK. Achievements and prospects in dendritic cell vaccine therapy in patients with malignant glial tumors. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):79-90. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-79-90.

Список сокращений: АПК — антигенпрезентирующие клетки, БРВ — безрецидивная выживаемость, ГБМ — глиобластома, ГМ — головной мозг, ДК — дендритная клетка, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ОАА — опухоль-ассоциированные антигены, ОВ — общая выживаемость, ОСА — опухоль-специфические антигены, РНК — рибонуклеиновая кислота, ЦНС — центральная нервная система, bsAb — биспецифическое антитело, CD — кластеры дифференцировки, CTLA-4 — лиганды к цитотоксическому Т-лимфоцитарно-ассоциированному белку-4, EGFR — ген рецептора эпидермального фактора роста, FDA — управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IDH1 — изоцитратдегидрогеназа 1, IFN- α — интерферон альфа, IL-1beta — интерлейкин 1, бета, IL-4 — интерлейкин 4, mAb — моноклональное антитело, MGMT — O[6]-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, MHC — главный комплекс гистосовместимости, PD-1 — рецептор программируемой клеточной гибели 1, PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1), PGE1 — простагландин E1, RANO — Response Assessment in Neuro-Oncology (критерии оценки ответа опухоли на терапию), TNF- α — фактор некроза опухоли-альфа.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные глиальные опухоли головного мозга (ГМ), к которым относятся диффузная астроцитома с мутацией в генах IDH1 grade 3, 4 и глиобластома (ГБМ), представляют собой наиболее агрессивные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) с ежегодной заболеваемостью 4 случая на 100 000 взрослых [1]. Установленный терапевтический стандарт лечения первой линии терапии сочетает максимально безопасную хирургическую резекцию, фракционированную лучевую терапию с сопутствующей химиотерапией и с последующим адъювантным лечением темозоломидом от 6 циклов. Тем не менее, прогноз у пациентов с впервые диагностированными злокачественными глиальными опухолями неутешителен. Медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) составляет около 6–8 мес., медиана общей выживаемости (ОВ) всего 14,6 мес., а двухлетняя выживаемость не превышает 27 % пациентов [2]. У пациентов с глиобластомой с неметилированным промотором O6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (MGMT), продуцирующим фермент репарации ДНК, прогноз еще хуже — медиана ОВ не превышает 12,7 мес., тогда

как при наличии метилирования MGMT медиана ОВ может достигать 21,7 мес. [3]. Таким образом, существует потребность в новых методах лечения злокачественных глиальных опухолей, а иммунотерапия, в частности вакциноterapia, остается хотя и не новым, но по-прежнему одним из перспективных направлений.

Иммунотерапия уже произвела революцию в лечении различных солидных опухолей, таких как рак легкого, меланома, колоректальный рак, трижды негативный рак молочной железы [4], однако в нейроонкологии иммунотерапевтические подходы находятся на стадии клинических исследований, в которых проводится проверка их безопасности и эффективности. Так, в рекомендациях NCCN по лечению опухолей головного мозга (NCCN Guidelines Version 2.2022 Central Nervous System Cancers) иммунотерапия упоминается только в разделе, посвященном лептоменингеальным метастазам солидных опухолей, но не в разделе по лечению первичных злокачественных опухолей ГМ [5]. В обновленных в 2022 году отечественных практических рекомендациях по лекарственному лечению первичных опухолей ЦНС иммунотерапия также не рассматривалась [6].

В настоящий момент в иммунотерапии параллельно развиваются два основных подхода: пассивная иммунотерапия и активная иммунотерапия. Пассивная иммунотерапия достигается за счет использования терапевтических агентов, которые активируют иммунную систему и вызывают противоопухолевый ответ только на период лечения. К ним относятся моноклональные антитела (mAb), биспецифические антитела (bsAb) и модуляторы иммунных контрольных точек (чек-поинт ингибиторы) [7]. Текущие клинические испытания с участием пациентов с ГБМ включают тестирование mAb против EGFR (клиническое исследование NCT02540161) и bsAb против EGFR-CD3 (клиническое исследование NCT02521090). Модуляторы иммунных контрольных точек составляют большинство текущих испытаний пассивной иммунотерапии ГБМ (например, клиническое исследование NCT02311920). Активная иммунотерапия или противоопухолевая вакцинация основана на введении опухолевых антигенов, которые впоследствии стимулируют иммунную систему пациента к эндогенному противоопухолевому ответу. Цель активной иммунотерапии заключается в усилении существующего противоопухолевого ответа либо в формировании иммунного ответа de novo, тем самым обеспечиваются долгосрочное распознавание и элиминация опухолевых антигенов. Наиболее перспективным, хотя и не новым, видом иммуно-

терапии является терапия на основе аутологичных дендритных клеток (ДК).

Целью данной статьи является обзор отечественных и зарубежных литературных данных о достижениях и перспективах дальнейшего развития дендритно-клеточной вакцинотерапии пациентов со злокачественными глиальными опухолями.

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ СОЗДАНИЯ ВАКЦИН

ДК играют решающую роль в защите организма от чужеродных антигенов и образуют связующее звено между врожденной и адаптивной иммунной системой. ДК являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками (АПК), способными захватывать и презентировать экзогенные антигены Т-лимфоцитам. Способность ДК стимулировать CD8⁺ Т-клетки пациента периферическими антигенами через молекулы главного комплекса гистосовместимости класса I (МНС I) делает их идеальными носителями для опухолевых антигенов, тем самым активируя опухолеспецифические Т-клетки и иммунологическую память [8]. В насто-

ящее время только одна дендритно-клеточная вакцина, sipuleucel-T (Dendreon), была одобрена FDA в 2010 году для лечения метастатического рака предстательной железы [9]. В клинических испытаниях продемонстрировано увеличение средней выживаемости на четыре месяца у пациентов, принимающих данную вакцину.

Впервые дендритные клетки были описаны Langerhans P. в 1868 году, когда он выделил их из среды эпителиальных клеток кожи [10]. Однако изучение ДК началось только в 90-е годы XX века, когда они были получены из различных тканей экспериментальных животных и человека. Было установлено, что ДК можно получать в больших количествах в специальных лабораторных условиях, и их стали широко изучать на экспериментальных моделях. К наиболее важным достижениям этого периода относят разработку методов получения ДК из моноцитов периферической крови и костномозговых предшественников *in vitro*, что привело к значительному расширению возможности изучения ДК и открыло эру клинического применения дендритно-клеточных вакцин (ДК-вакцин).

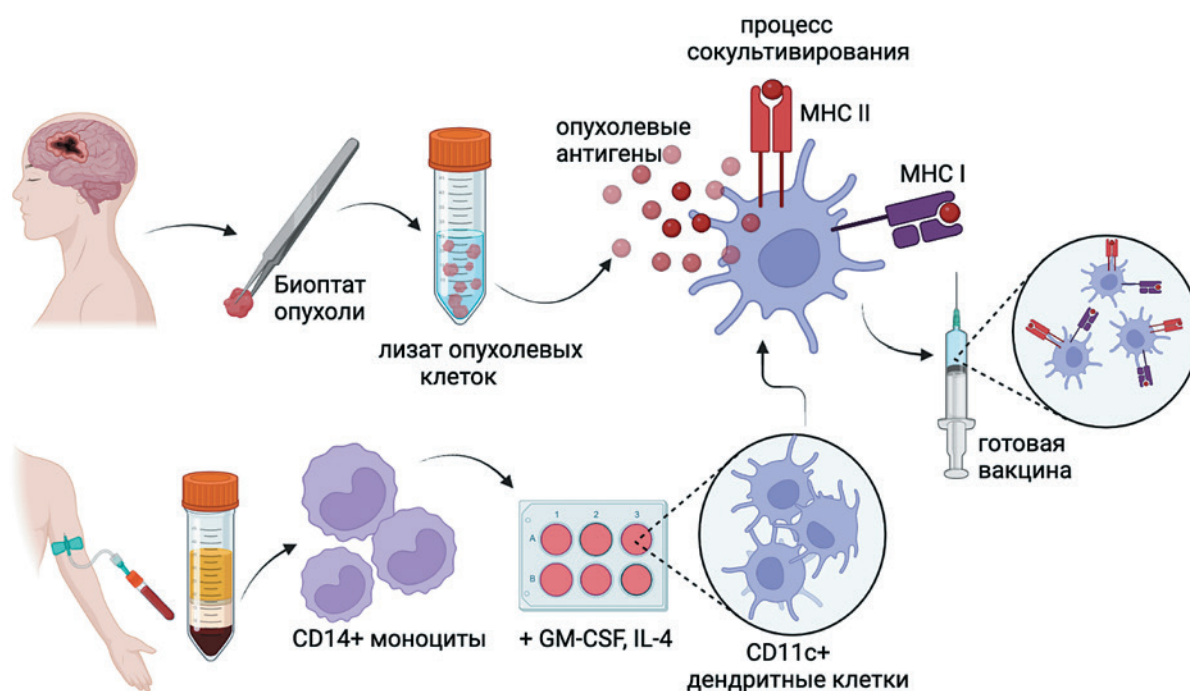


Рис. 1. Иллюстрация процесса создания дендритно-клеточной противоопухолевой вакцины

CD — кластеры дифференцировки; МНС I — главный комплекс гистосовместимости I типа на мембране дендритной клетки; МНС II — главный комплекс гистосовместимости II типа на мембране дендритной клетки, GM-CSF — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IL4 — интерлейкин 4.

На настоящий момент ДК культивируются *in vitro* с использованием моноцитов CD14+, полученных из периферической крови пациентов, и провоспалительных цитокинов, таких как GM-CSF, PGE1, TNF- α , IL-1beta и IL-4 [11]. Данный процесс занимает от 5 до 7 дней [12]. Перед введением пациентам ДК-вакцины обрабатываются антигенами опухоли из различных источников. Это могут быть опухолевые пептиды, лизаты опухолей, опухолевые РНК и экзосомы. На рисунке 1 схематично изображены этапы получения ДК и создания готовой вакцины.

Чтобы повысить доступность ДК-вакцин для пациентов и снизить затраты на создание ДК, были разработаны протоколы создания ДК-вакцин, которые значительно сокращают время, необходимое для культивирования ДК *ex-vivo*. FastDC были получены всего лишь после 2-дневного периода культивирования, при этом они сохраняют существенную способность индуцировать антиген-специфические Т-клеточные ответы [13, 14]. В настоящее время проводится клиническое исследование фазы I/II (исследование NCT01734304), в котором используется 3-дневный протокол для получения FastDC, нагруженных опухолевыми

антигенами, против острого миелоидного лейкоза [15]. Ученые пришли к выводу, что вакцинация FastDC безопасна. Но в нейроонкологии использование методик по получению FastDC не является столь актуальным, так как иммунотерапия проводится только после радиотерапевтического лечения, занимающего 6 недель. К тому же существуют методы криоконсервации, способные сохранять лабораторные образцы мононуклеарных клеток и ДК в течение длительного временного периода [16]. В небольшом клиническом исследовании Nair S. K. и соавторы (2015 г.) используют криоконсервированные мононуклеарные клетки, полученные от детей с медуллобластомой, для создания ДК [17]. Криоконсервация ДК сокращает сроки производства ДК-вакцин для последующих введений и повышает доступность ДК-вакцин в клиниках, где нет возможностей для собственного культивирования ДК. Готовая дендритно-клеточная вакцина, введенная в организм пациента, в периферических лимфатических узлах «презентует» опухолевые антигены Т-лимфоцитам, которые в дальнейшем принимают участие в противоопухолевом иммунном ответе (рис. 2).

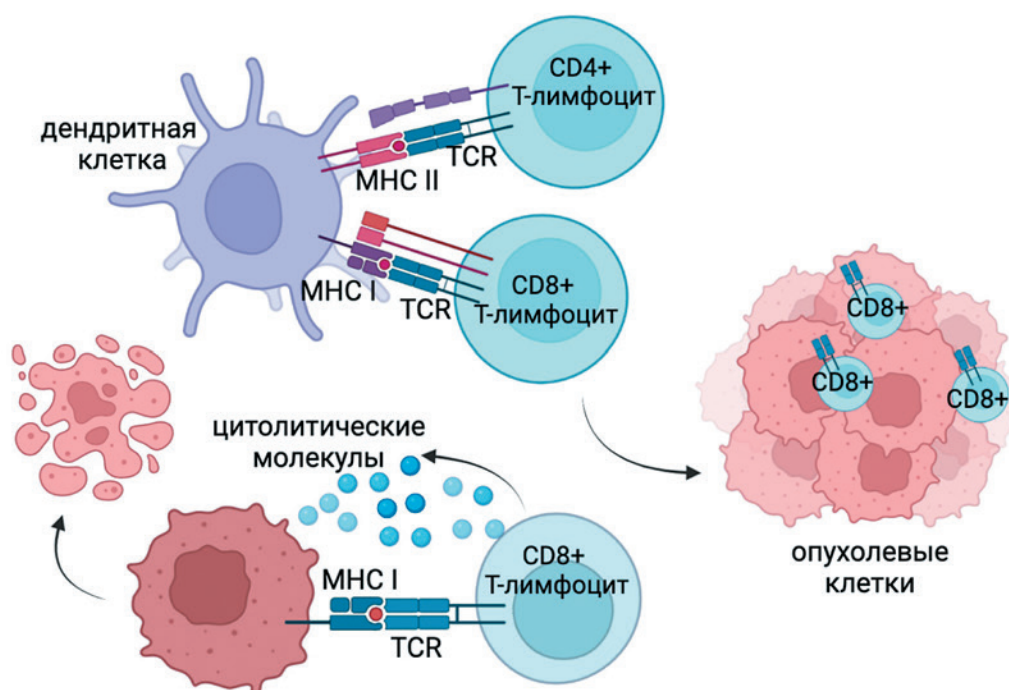


Рис. 2. Противоопухолевый иммунный ответ после введения ДК-вакцины и презентации антигена CD8+ Т-лимфоцитам

CD — кластеры дифференцировки; MHC I — главный комплекс гистосовместимости I типа; MHC II — главный комплекс гистосовместимости II типа; TCR — Т-клеточный рецептор; CD8+ Т-лимфоцит — Т-киллер; CD4+ Т-лимфоцит — «наивные» Т-клетки, которые трансформируются в «клетки памяти».

ВАРИАНТЫ АНТИГЕНОВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕСЯ В ДК-ВАКЦИНОТЕРАПИИ

После культивирования ДК из моноцитов к ним добавляются опухолевые антигены. Опухолевые антигены можно разделить на опухоль-ассоциированные антигены (ОАА) и опухоль-специфические антигены (ОСА). ОАА представляют собой класс молекул, которые сверхэкспрессируются на опухолевых клетках из-за изменений в геноме, возникающих в ходе опухолевой прогрессии. Благодаря высокому уровню экспрессии ОАА могут использоваться в качестве мишеней для маркировки злокачественных клеток. Однако, учитывая тот факт, что ОАА представляют собой сверхэкспрессированные, но нормальные белки, они также экспрессируются в нормальных клетках, что может привести к ограниченной специфичности в отношении нацеливания на опухолевые клетки. В ряде исследований были обнаружены многочисленные белки, в том числе сурвивин [18], HER2neu [19], EphA2 [20], EGFR [21] и теломераза [22], которые сверхэкспрессированы на клетках ГБМ и могут служить иммунологическими мишенями.

Опухоль-специфические антигены (ОСА) появляются в результате мутаций в геноме, которые приводят к синтезу аномальных белков, обнаруживаемых только в опухолевых клетках. Нацеливание на ОСА позволяет использовать высокоэффективные методы лечения без риска повреждения нормальных клеток. Однако, поскольку ОСА часто экспрессируются не во всех опухолевых клетках, иммунотерапия может оказаться неэффективной после хирургического удаления клеток-мишеней, оставляя нецелевые злокачественные клетки. У пациентов с ГБМ в настоящее время выявлено два ОСА, которые показали высокую иммуногенность в многочисленных исследованиях. Так, было доказано, что у 50 % пациентов в ГБМ присутствует мутация рецептора эпидермального фактора роста EGFRvIII [23]. У пациентов с положительным результатом на EGFRvIII мутация присутствует в 37–87 % опухолевых клеток [24]. Второй ОСА представляет собой мутацию изоцитратдегидрогеназы типа 1 IDH1(R132H). Эта мутация встречается более чем в 70 % глиом II и III степени злокачественности и с терапевтической точки зрения представляет собой перспективного кандидата для опухолеспецифического лечения глиом [25].

На практике ДК могут быть загружены различными источниками опухолевых антигенов, включая пептиды, лизаты опухоли, ДНК или РНК. Нагрузка антигеном может происходить после созревания

ДК или одновременно в процессе их созревания. Оптимальный источник опухолевых антигенов для создания ДК-вакцины для пациентов с ГБМ остается предметом большого интереса и дискуссии. Наиболее простым в приготовлении и самым распространенным источником опухолевых антигенов является лизат опухолевых клеток. Основное преимущество лизата опухолевых клеток — содержание полного набора опухолевых антигенов как консервативных, так и новых специфичных для конкретного пациента, что позволяет ДК естественным образом презентовать наиболее иммуногенные антигены на своих молекулах МНС I и II. В январе 2023 года опубликованы результаты 3 фазы клинического исследования применения ДК-вакцины на основе лизата аутологичных опухолевых клеток DCVax-L у пациентов с впервые выявленной ГБМ (исследование NCT00045968) [26]. Среди больных, получавших лечение DCVax-L, медиана ОВ составила 19,3 мес., а у пациентов контрольной группы — 16,5 мес. (HR = 0,8; 98 %, CI 0–0,94). Также у пациентов, получавших DCVax-L, 4-летняя выживаемость составила 15,7 % против 9,9 % в контрольной группе, а 5-летняя выживаемость — 13 % против 5,7 % соответственно. Однако медианы БРВ статистически не различались в обеих группах пациентов. Но для ДК-вакцин, где в качестве антигенного материала используется аутологичный лизат опухоли, характерна невысокая иммуногенность и способность нейтрализоваться общей иммунологической толерантностью опухоли.

Альтернативной методикой презентации антигена на ДК является перенос нуклеотидов, с помощью трансдукции ретровирусов. ДНК антигена интегрируется в геном ДК и, следовательно, обеспечивает длительную экспрессию антигена [27]. Но геномная интеграция не обладает абсолютной безопасностью и сложна в управлении эффективной экспрессией антигена в ДК. Поэтому подходы на основе РНК стали предпочтительнее ДНК в лаборатории и клинике. РНК-трансфекция ДК имеет преимущество, заключающееся в том, что этот подход применим к широкому кругу пациентов, учитывая, что для приготовления вакцины требуется небольшой образец опухоли, так как РНК можно амплифицировать из небольшого числа опухолевых клеток. Загрузку ДК целой опухолевой РНК или антиген-специфических РНК достигают электропорацией с последующей инкубацией в течение ночи. С точки зрения безопасности «загрузка» ДК с помощью РНК является временной терапией, которая не представляет риска интеграции, в отличие от вирусных или ДНК-векторов [28].

В последние годы предпринимаются попытки адаптировать иммунотерапию к уникальному генетическому профилю опухоли каждого отдельного пациента [29]. Появилось такое понятие, как неоантигенные вакцины. Персонализированная терапия неоантигенными вакцинами была впервые разработана для пациентов с меланомой и дала очень обнадеживающие результаты [30]. Неоантигены, генерируемые несинонимичными соматическими мутациями, присутствуют только на опухолевых клетках, что предполагает более специфическое целенаправленное разрушение опухолей без токсического побочного действия на нормальные ткани [31]. По сравнению с традиционными антигенами опухоли, неоантигены обладают более сильной иммуногенностью и более высоким сродством к МНС I, а также не подвержены влиянию общей иммунологической толерантности.

Персонализированная неоантигенная вакцина разрабатывается с помощью иммуногеномного конвейера, сначала подвергая опухолевые клетки пациента и нормальные клетки секвенированию всего экзона или секвенированию РНК для определения выраженных мутаций путем сравнения данных секвенирования экзона и данных секвенирования РНК между образцом опухоли и нормальной тканью (обычно клетками периферической крови пациента) [32]. Затем на основе выявленных мутаций синтезируются белки-неоантигены. Чем больше разница между мутационной последовательностью опухоли и исходной кодирующей последовательностью нормальной ткани пациента, тем более очевидна особенность аномального белка и тем сильнее иммуногенность. Неоантигены могут не только усиливать противоопухолевый иммунный ответ, но также снижать риск аутоиммунного ответа [33]. Неоантигены высоко индивидуальны и обычно не включают известные онкогены. Глубина секвенирования, качество опухолевой ткани, источник секвенирующего материала и другие факторы влияют на качество идентификации неоантигенов.

Разработка специальных вакцин на основе неоантигенов является перспективным направлением противоопухолевой иммунотерапии. В настоящее время исследователи могут точно идентифицировать опухолевые неоантигены и прогнозировать их сродство и иммуногенность по отношению к МНС I, что привело к развитию персонализированной терапии колоректальной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы, меланомы [34]. Для лечения злокачественных глиальных опухолей иммунотерапия с использованием неоантигенных ДК-вакцин находится на I фазе клинических исследований

[35]. Существуют определенные нюансы разработки неоантигенных вакцин для пациентов с ГБМ. Опухолевая мутационная нагрузка (общее количество соматических мутаций в определенной области генома опухоли) тесно и положительно связана с экспрессией неоантигена на опухолевых клетках. Теоретически в опухоли с высокой мутационной нагрузкой, вероятно, будет генерироваться больше неоантигенов, что предполагает большую вероятность иммунного ответа, и наоборот [36]. Глиобластома же характеризуется низкой мутационной нагрузкой, что может создать препятствие для получения качественных неоантигенов.

В целом же дальнейшие исследования в области терапии ДК-вакцинами будут направлены на поиск все более специфичных, высокоиммуногенных и легко воспроизводимых и управляемых антигенов.

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ДК-ВАКЦИН В ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ

В нашей стране ведущими организациями в области изучения и применения ДК-вакцин являются Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт (РНХИ) им. проф. А. Л. Поленова совместно с Петербургским институтом ядерной физики им. акад. Б. П. Константинова в Санкт-Петербурге, а также НИИ фундаментальной и клинической иммунологии Сибирского отделения РАН совместно с Институтом цитологии и генетики и НИИ травматологии и ортопедии в Новосибирске.

В РНХИ им. проф. А. Л. Поленова технология создания вакцины защищена патентом № 2192263 в 2002 году [37]. Метод применения противоопухолевой вакцины на основе аутологичных дендритных клеток в комплексном лечении больных со злокачественными глиомами апробирован на 141 пациенте с 2000 по 2009 гг. Медиана ОВ пациентов, получавших наряду со стандартным лечением иммунотерапию, составила 25 мес., а контрольной группы — 15 мес. Медиана БРВ составила 12 и 8 мес. соответственно [38]. В более поздней публикации приведены данные, согласно которым на фоне применения ДК-вакцин медиана ОВ 18 пациентов с анапластическими астроцитомами составила 32 мес. [39].

В работах исследователей из Новосибирска для создания ДК-вакцин в качестве антигенов также использовались лизаты опухолевой ткани, однако методика была модифицирована культивированием ДК в присутствии IFN- α и GM-CSF [40]. Авторы доказали клиническую эффективность примене-

ния ДК-вакцин у пациентов как с анапластической астроцитомой, так и с глиобластомой [41].

Важной проблемой, мешающей развитию и внедрению иммунотерапии в клинические рекомендации, является организация клинических испытаний ДК-вакцин в России. В отечественных научных публикациях, указанных выше, речь шла не столько о клиническом исследовании, сколько о промежуточном характере работы между исследованием и применением ДК-вакцин, так как нет четкого анализа токсичности и безопасности препаратов. С 1 января 2017 года вступил в силу Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах». Позже, 1 января 2018 года были внесены правки в данный закон (статья 35, часть 5), которые регламентируют производство биомедицинских клеточных препаратов исключительно согласно Правилам надлежащей клинической практики (утверждены приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22.09.2017 № 669н «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики биомедицинских клеточных продуктов»). По определению биомедицинский клеточный продукт должен представлять собой «стандартизированную популяцию клеток с воспроизводимым клеточным составом», полученную путем культивирования. Технология приготовления ДК, в свою очередь, включает в себя дифференцировку из предшественников, то есть подразумевает потерю способности клеток к самовоспроизведению. Вместе с тем текущая правовая практика рассматривает ДК-вакцины именно как биомедицинские клеточные продукты, что требует дополнительных уточнений во избежание правовых неточностей.

ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДК-ВАКЦИНОТЕРАПИИ

ДК-вакцина решает лишь одну проблему в структуре противоопухолевого иммунитета — захват опухолевых антигенов и презентация их иммунокомпетентным клеткам. Но, попадая в микроокружение опухоли, Т-киллеры сталкиваются с иммуносупрессивным опухолевым микроокружением. В опухолевом микроокружении присутствуют такие иммуносупрессивные клетки, как CD4 FoxP3 Т-регуляторные клетки, макрофаги M2 и миелоидные супрессоры, а также сама опухоль может синтезировать белки, блокирующие эффекторную работу лимфоцитов [42]. К тому же около 75 % первичных и 72,2 % рецидивирующих глиобластом экспрессируют лиганд рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1) [43].

В свою очередь на мембране Т-лимфоцитов также имеются иммунные контрольные точки в виде рецепторов запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1), принимающих участие в подавлении аутоиммунных реакций. Связывание PD-L1 с PD-1 приводит к блокировке цитотоксической активности иммунных клеток (рис. 3).

С момента открытия иммунных контрольных точек исследования все больше сосредотачивались на роли врожденной иммунной системы в эффективном разрушении опухоли в бурно развивающуюся новую эру иммунотерапии [44]. Разработка антител к PD-1 (Ниволумаб, Пембролизумаб) и к PD-L1 (Атезолизумаб) (рис. 3) привела к росту исследований, направленных на изучение комбинированной иммунотерапии. Так, Ott P. и соавторы (2020 г.) доказали безопасность комбинированного применения персонализированной неоантигенной вакцины с ингибиторами PD-1 в терапии солидных опухолей [45]. Для терапии ГБМ данный подход был исследован на мышинных моделях. Было продемонстрировано, что мыши с ГБМ, получавшие комбинированную неоантигенную вакцину и терапию антителами против PD-L1, демонстрировали лучшую выживаемость по сравнению с мышами, получавшими лечение по отдельности [46]. Вполне возможно, что эта комбинированная терапия станет основным подходом к лечению ГБМ в будущем. Однако экспрессия PD-L1 — не единственный механизм ускользания ГБМ от иммунного надзора. Опухолевые клетки могут экспрессировать CD80/CD86, лиганды к цитотоксическому Т-лимфоцитарно-ассоциированному белку-4 (CTLA-4), связь с которым приводит к ингибированию Т-лимфоцитов, что бросает вызов ученым, разрабатывающим иммунотерапевтические подходы для пациентов с ГБМ.

Не менее актуальной является практическая задача адаптации критериев оценки ответа пациентов на терапию злокачественных глиальных опухолей с учетом проведенной иммунотерапии. В 2015 году опубликованы новые критерии, предложенные рабочей группой RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology), Okada H. и соавторами, которые получили название iRANO (immunotherapy RANO) [47]. Так, например, псевдопрогрессия на фоне иммунотерапии может развиваться в более поздние сроки, чем при стандартной терапии (6 мес. по сравнению с 3 мес.). Более того, при применении иммунотерапии возможно развитие ответа после появления визуализационных признаков прогрессии опухоли. Таким образом, не установлено, возможно ли продолжение иммунотерапии у пациентов с рентгенологически подтвержденной прогрессией. В ряде случаев механизм действия

иммунотерапевтических агентов может также включать развитие воспалительного ответа, а эти воспалительные инфильтраты могут имитировать визуализационные признаки прогрессии опухоли и характеризоваться контрастным усилением на МРТ. Нельзя не указать, что многообразие методов иммунотерапии, вероятно, подразумевает наличие различных паттернов ответа на нее, что может потребовать введения в критерии дополнительных уточнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье представлен обзор литературы о современном состоянии иммунотерапии злокачественных глиальных опухолей ДК-вакцинами. На настоящий момент доказано, что вакцины на основе аутологичных дендритных клеток являются

безопасными и не вызывают тяжелых побочных эффектов. Следствием изучения различных стратегий дендритно-клеточной вакцилотерапии глиом стала тенденция к увеличению показателей выживаемости пациентов. Дальнейшие исследования в области терапии ДК-вакцинами будут направлены на поиск все более специфичных, высокоиммуногенных и легко воспроизводимых и управляемых антигенов, а также на разработку методов преодоления механизмов ускользания злокачественных глиом от иммунологического надзора. Для нашей страны актуальной задачей является организация полноценных многоцентровых клинических исследований применения ДК-вакцин с четкими критериями включения/исключения пациентов, что позволит внедрить данный вид терапии в отечественные клинические рекомендации. Также требуется дальнейшая доработка и пересмотр за-

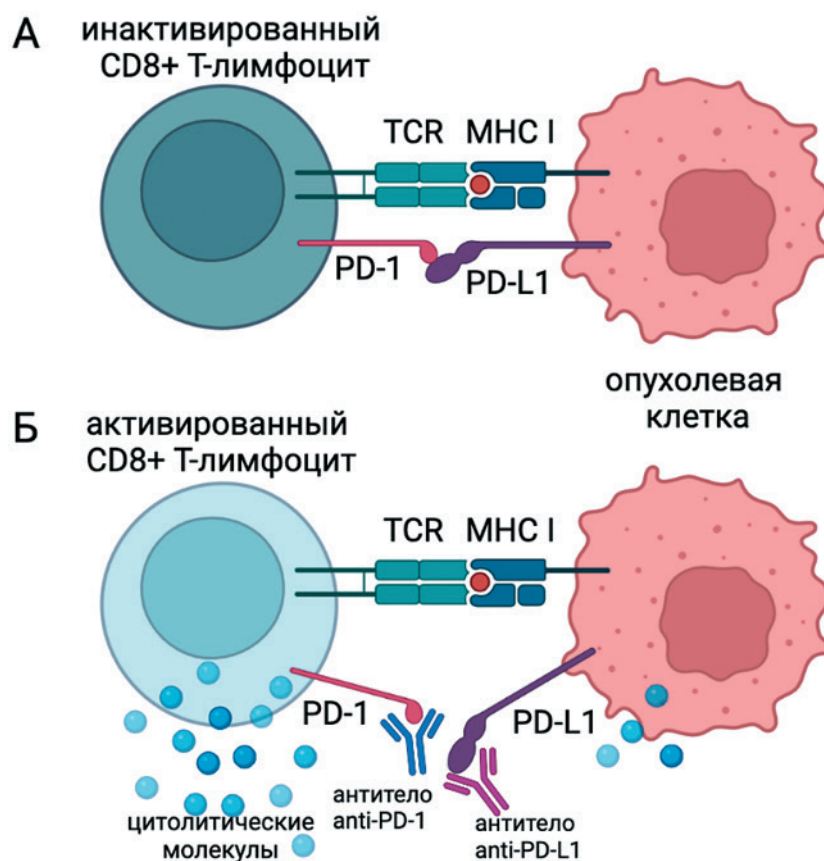


Рис. 3. Регуляция цитотоксической активности Т-лимфоцитов

А. Изображение механизма действия контрольных точек иммунитета при подавлении цитотоксической активности Т-киллеров.

Б. Ингибирование иммунных контрольных точек моноклональными антителами.

CD — кластеры дифференцировки; MHC I — главный комплекс гистосовместимости I типа; TCR — Т-клеточный рецептор; CD8+ Т-лимфоцит — Т-киллер; PD-1 — рецептор запрограммированной клеточной гибели-1; PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1.

кона об использовании биомедицинских клеточных продуктов с учетом особенностей производства ДК. Дальнейшее развитие иммунотерапии ГБМ в России требует объединения усилий нейрохирургов, цитологов, генетиков и фармкомпаний, создания специализированных научных лабораторий, целенаправленно изучающих особенности иммунитета у пациентов с нейроонкологической патологией.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro-Oncology*. 2020 Oct 1;22(Supplement 1): IV1–96.
2. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-Year Analysis of the EORTC-NCIC Trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10:459–66. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
3. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352:997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331.
4. Schlom J, Gulley JL, Arlen PM. Role of vaccine therapy in cancer: biology and practice. *Curr Oncol*. 2007 Dec; 14(6):238–45. DOI: 10.3747/co.2007.158.
5. Horbinski C, Nabors LB, Portnow J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Central Nervous System Cancers, Version 2.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2023 Jan;21(1):12–20. DOI: 10.6004/jnccn.2023.0002.
6. Ulitin AY, Matsko MV, Kobayakov GL, et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the central nervous system. *Malignant Tumors: Practice Guidelines RUSSCO #3s2, 2022 (vol. 12)*. 113–140. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140. In Russian [Улитин А.Ю., Мацко М.В., Кобяков Г.Л. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 113–140. DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-113-140].
7. Reardon DA, Freeman G, Wu C, Chiocca EA, et al. Immunotherapy advances for glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2014; 16(11):1441–58. DOI: 10.1093/neuonc/nou212.
8. Batich KA, Swartz AM, Sampson JH. Enhancing dendritic cell-based vaccination for highly aggressive glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15(1):79–94. DOI: 10.1517/14712598.2015.972361.
9. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(5):411–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294.
10. Langerhans P. Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie, und fur Klinische Medicin*. 1868. Bd. 44; P. 325–337.
11. DeFrancesco L. Landmark approval for Dendreon's cancer vaccine. *Nat Biotechnol*. 2010 Jun;28(6):531–2. DOI: 10.1038/nbt0610-531.
12. Sallusto F, Lanzavecchia A. Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med*. 1994; 179(4):1109–18. DOI: 10.1084/jem.179.4.1109.
13. Dauer M, Obermaier B, Hertel J, et al. Mature dendritic cells derived from human monocytes within 48 hours: a novel strategy for dendritic cell differentiation from blood precursors. *J Immunol*. 2003; 170(8):4069–76. DOI: 10.4049/jimmunol.170.8.4069.
14. Ramadan G. Generation of functional monocyte-derived fast dendritic cells suitable for clinical application in the absence of interleukin-6. *Cytotechnology*. 2011; 63(5):513–21. DOI: 10.1007/s10616-011-9375-4.
15. Dauer M, Lam V, Arnold H, et al. Combined use of toll-like receptor agonists and prostaglandin E(2) in the FastDC model: rapid generation of human monocyte-derived dendritic cells capable of migration and IL-12p70 production. *J Immunol Methods*. 2008 Sep 15;337(2):97–105. DOI: 10.1016/j.jim.2008.07.003.
16. Feuerstein B, Berger TG, Maczek C, et al. A method for the production of cryopreserved aliquots of antigen-preloaded, mature dendritic cells ready for clinical use. *J Immunol Methods*. 2000; 245:1–2. 15–29. DOI: 10.1016/S0022-1759(00)00269-6.
17. Nair SK, Driscoll T, Boczkowski D, et al. Ex vivo generation of dendritic cells from cryopreserved, post-induction chemotherapy, mobilized leukapheresis from pediatric patients with medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2015; 125(1):65–74. DOI: 10.1007/s11060-015-1890-2.
18. Fenstermaker RA, Ciesielski MJ. Challenges in the development of a survivin vaccine (SurvaxM) for malignant glioma. *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13(3):377–85. DOI: 10.1586/14760584.2014.881255.
19. Ahmed N, Salsman VS, Kew Y, et al. HER2-specific T cells target primary glioblastoma stem cells and induce regression of autologous experimental

tumors. *Clin Cancer Res.* 2010 Jan 15;16(2):474–85. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1322.

20. Tandon M, Vemula SV, Mittal SK. Emerging strategies for EphA2 receptor targeting for cancer therapeutics. *Expert Opin Ther Targets.* 2011; 15(1):31–51. DOI: 10.1517/14728222.2011.538682.

21. Pedersen MW, Jacobsen HJ, Koefoed K, et al. Sym004: a novel synergistic anti-epidermal growth factor receptor antibody mixture with superior anticancer efficacy. *Cancer Res.* 2010; 70(2):588–97. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1417.

22. Komata T, Kanzawa T, Kondo Y, et al. Telomerase as a therapeutic target for malignant gliomas. *Oncogene.* 2002 Jan 21;21(4):656–63. DOI: 10.1038/sj.onc.1205072.

23. Aldape KD, Ballman K, Furth A, et al. Immunohistochemical detection of EGFRvIII in high malignancy grade astrocytomas and evaluation of prognostic significance. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004 Jul;63(7):700–7. DOI: 10.1093/jnen/63.7.700.

24. Wikstrand CJ, McLendon RE, Friedman AH, et al. Cell surface localization and density of the tumor-associated variant of the epidermal growth factor receptor, EGFRvIII. *Cancer Res.* 1997 Sep 15;57(18):4130–40.

25. Turkalp Z, Karamchandani J, Das S. IDH mutation in glioma: new insights and promises for the future. *JAMA Neurol.* 2014 Oct;71(10):1319–25. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1205.

26. Liao LM, Ashkan K, Brem S, et al. Association of autologous tumor lysate-loaded dendritic cell vaccination with extension of survival among patients with newly diagnosed and recurrent glioblastoma: a phase 3 prospective externally controlled cohort trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(1):112–121. DOI:10.1001/jamaoncol.2022.5370.

27. Boudreau JE, Bonehill A, Thielemans K, Wan Y. Engineering dendritic cells to enhance cancer immunotherapy. *Mol Ther.* 2011 May;19(5):841–53. DOI: 10.1038/mt.2011.57.

28. Batich KA, Swartz AM, Sampson JH, et al. Enhancing dendritic cell-based vaccination for highly aggressive glioblastoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2015 Jan;15(1):79–94. DOI: 10.1517/14712598.2015.972361.

29. Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med.* 2013 Jun;19(6):747–52. DOI: 10.1038/nm.3161.

30. Castle JC, Kreiter S, Diekmann J, et al. Exploiting the mutanome for tumor vaccination. *Cancer Res.* 2012 Mar 1;72(5):1081–91. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3722.

31. Yang W, Lee K-W, Srivastava RM, et al., Immunogenic neoantigens derived from gene fusions

stimulate T cell responses, *Nat. Med.* 25. 2019; 767–775. DOI: 10.1038/s41591-019-0434-2.

32. Sahin U, Derhovanessian E, Miller, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature.* 2017; 547(7662): 222–226. DOI: 10.1038/nature23003.

33. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature.* 2017 Jul 13;547(7662):217–221. DOI: 10.1038/nature22991.

34. Peng M, Mo Y, Wang Y, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. *Mol Cancer.* 2019 Aug 23;18(1):128. DOI: 10.1186/s12943-019-1055-6.

35. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial, *Nature* 565 (2019) 234–239. DOI: 10.1038/s41586-018-0792-9.

36. Martin SD, Brown SD, Wick DA, et al. Low Mutation Burden in Ovarian Cancer May Limit the Utility of Neoantigen-Targeted Vaccines. *PLoS One.* 2016 May 18;11(5):e0155189. DOI: 10.1371/journal.pone.0155189.

37. Olyushin VE, Ostreiko OV, Filatov MV, Ivanov EI. A method of treating malignant brain tumors. Patent on the application #2192263, 10.11.2022. In Russian [Олюшин В.Е., Острейко О.В., Филатов М.В., Иванов Е.И. Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга. Патент по заявке № 2192263 от 10.11.2022 г.].

38. Olyushin VE, Filatov MV, Ulitin AY, et al. New technologies in therapy of patients with malignant gliomas of cerebral hemispheres. *Prakticheskaya onkologiya.* 2013;14(3):175–179. In Russian [Олюшин В.Е., Филатов М.В., Улитин А.Ю. и др. Новые технологии в терапии больных злокачественными глиомами полушарий большого мозга. Практическая онкология. 2013;14(3):175–179].

39. Olyushin VE, Rostovtsev DM, Papayan GV, et al. Photodynamic therapy and specific antitumor immune therapy in the structure of integrated treatment of patients with malignant astrocytic supratentorial tumors. Long-term treatment results. *Medicinskij vestnik Yuga Rossii.* 2014; 4:83–89. In Russian [Олюшин В.Е., Ростовцев Д.М., Папаян Г.В. и др. Фотодинамическая терапия и специфическая противоопухолевая иммунотерапия в комплексном лечении больных злокачественными астроцитарными супратенториальными опухолями. Отдаленные результаты лечения. Медицинский вестник Юга России. 2014; 4:83–89].

40. Leplina OYu, Tikhonova MA, Tyrinova TV, et al. Functional activity of IFN α - and IL-4-induced human dendritic cells: A comparative study. *Medicinskaya immunologiya.* 2014;16(1):43–52. In Russian [Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Тыринова Т.В. и др. Функциональная активность IFN α - и IL-4-индуцированных

дендритных клеток человека: сравнительное исследование. Медицинская иммунология. 2014;16(1):43–52]. doi.org/10.15789/1563-0625-2014-1-43-52

41. Leplina OYu, Stupak VV, Kozlov YuP, et al. Use of interferon--induced dendritic cells in the therapy of patients with malignant brain gliomas. Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine. 2007; 2:92–98. In Russian [Леплина О.Ю., Ступак В.В., Козлов Ю.П. и др. IFN-индуцированные дендритные клетки в лечении больных злокачественными глиомами головного мозга. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2007; 2:92–98]. doi.org/10.1007/s10517-007-0172-1

42. Sklyar SS, Trashkov AP, Matsko MV, et al. Immune response to primary glioblastoma. Pediatr. 2022.13(2); 49–60. In Russian [Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В. и др. Иммунный ответ на первичную глиобластому. Педиатр. 2022. 13 (2); 49–60]. doi.org/10.17816/PED13249-60

43. Nduom EK, Wei J, Yaghi NK, et al. PD-L1 expression and prognostic impact in glioblastoma. Neuro Oncol. 2016 Feb;18(2):195–205. DOI: 10.1093/neuonc/nov172.

44. Topalian S, Drake C, Pardoll D. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy, Cancer Cell 27 (2015) 450–461. DOI: 10.1016/j.ccell.2015.03.001.

45. Ott P, Hu-Lieskovan S, Chmielowski B, et al. A phase Ib trial of personalized neoantigen therapy plus anti-PD-1 in patients with advanced melanoma, non-small cell lung cancer, or bladder cancer, Cell. 2020 Oct 15;183(2):347–362.e24. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.053.

46. Liu C, Schaettler M, Blaha D, et al. Treatment of an aggressive orthotopic murine glioblastoma model with combination checkpoint blockade and a multivalent neoantigen vaccine. Neuro Oncol. 2020 Sep 29;22(9):1276–1288. DOI: 10.1093/neuonc/noaa050.

47. Okada H, Weller M, Huang R, et al. Immunotherapy response assessment in neurooncology: a report of the RANO working group. Lancet Oncology. 2015;16(15):534–542. doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00088-1

Информация об авторах:

Нечаева Анастасия Сергеевна, врач-нейрохирург, младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник НИО трансляционной онкологии Научно-исследовательского центра персонализированной онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины»; аспирант 3 года обучения по направлению «клиническая медицина» в Институте медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Куканов Константин Константинович, к.м.н., врач-нейрохирург, старший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Nechaeva Anastasia S., neurosurgeon, Junior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology of Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — a branch of Almazov National Medical Research Centre; junior researcher of the Research Department of Translational Oncology of the Research Center for Personalized Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine; postgraduate student of the 3rd year of study in the field of “clinical medicine” at the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Kukanov Konstantin K., Ph.D., neurosurgeon, Senior Researcher, Research Laboratory of Neurooncology of Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — a branch of Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.37-006.6

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ПУТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

**Солоницын Е. Г., Сейфединова С. Ш., Калинина О. В.,
Фрейлихман О. А.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Солоницын Евгений Геннадьевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: sevgen@mail.ru

Статья поступила в редакцию 06.04.2023
и принята к печати 10.05.2023.

РЕЗЮМЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является агрессивным заболеванием с высоким уровнем летальности, нуждающимся в новых диагностических и терапевтических подходах. В последние годы, ввиду развития молекулярно-генетических методов, появилось большое количество данных о генетических и эпигенетических изменениях, происходящих при РПЖ, определен ландшафт данного заболевания. Также прояснились генетические факторы, лежащие в основе многоступенчатого онкогенеза в предраковых новообразованиях поджелудочной железы. Данный обзор освещает пути канцерогенеза в поджелудочной железе, а также молекулярно-генетические процессы, лежащие в его основе.

Ключевые слова: кисты поджелудочной железы, рак поджелудочной железы.

Для цитирования: Солоницын Е.Г., Сейфединова С.Ш., Калинина О.В., Фрейлихман О.А. Молекулярно-генетические основы и пути канцерогенеза в поджелудочной железе. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(3):91-98. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-91-98.

MOLECULAR GENETIC BASES AND PATHWAYS OF CARCINOGENESIS IN THE PANCREAS

Solonitsyn E. G., Seyfedinova S. Sh., Kalinina O. V., Freylikhman O. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Russia

Corresponding author:

Solonitsyn Evgeny G.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: sevgen@mail.ru

Received 06 April 2023; accepted 10 May 2023.

ABSTRACT

Pancreatic cancer is a highly aggressive disease with a high mortality rate in need of innovative diagnostic and therapeutic approaches. In recent years, due to the development of molecular genetic methods a large amount of data has appeared on the genetic and epigenetic alterations that occur in pancreatic cancer, and the genetic landscape of this disease has been determined. Additionally, the genetic factors underlying the multistep carcinogenesis in precursor lesions of the pancreas have been clarified. This review highlights the pathways of carcinogenesis in the pancreas, as well as the molecular genetic processes underlying it.

Key words: pancreatic cancer, pancreatic cysts.

For citation: Solonitsyn EG, Seyfedinova SSh, Kalinina OV, Freylikhman OA. Molecular genetic bases and pathways of carcinogenesis in the pancreas. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):91-98. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-91-98.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Большая часть злокачественных опухолей поджелудочной железы представлена протоковой аденокарциномой, которая является одним из самых летальных видов злокачественных новообразований поджелудочной железы (ПЖ). 90 % протоко-

вых аденокарцином диагностируются на поздней стадии после того, как они распространились за пределы поджелудочной железы, при этом системные метастазы обнаруживаются более чем в 50 %.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) возникает из-за неинвазивных предраковых поражений, которые излечимы при достаточно раннем обнаруже-

нии и лечении. Предраковые новообразования поджелудочной железы невероятно распространены, и их распространенность увеличивается с возрастом. В настоящее время актуальны три основных пути канцерогенеза в поджелудочной железе: из интраэпителиальных неоплазий (PanINs) и кистозных неоплазий: внутрипротоковых папиллярных муцинозных неоплазий (IPMN) и муцинозных кистозных неоплазий (MCN).

Объем данных о происходящих при РПЖ генетических изменениях, доступный для изучения благодаря секвенированию нового поколения, дает обширную информацию, позволяющую дополнять и переосмысливать представления о канцерогенезе опухолей ПЖ. Такие исследования позволяют более точно описать геномный ландшафт этого заболевания и молекулярные изменения, лежащие в основе многоступенчатого онкогенеза в предраковых поражениях. В то же время большое количество информации порождает рост противоречий во взглядах на этот сложный и многостадийный процесс.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наиболее частыми генетическими изменениями при раке ПЖ являются соматические мутации и мутации в генах-супрессорах опухолей. Ключевая роль отводится четырем драйверным генам: *KRAS* (~ 90 %), *TP53* (50–74 %), *CDKN2A* (46–60 %) и *SMAD4* (31–38 %) [3], которые модулируют инициацию и прогрессирование опухоли. При этом процессу свойственно постепенное, ступенчатое прогрессирование, отмеченное предсказуемыми последовательными изменениями этих генов-драйверов.

Приблизительно 90 % случаев рака ПЖ независимо от стадии имеют активирующие различные онкогенные мутации *KRAS* [4]. Мутации гена *KRAS* приводят к активации сигнальных путей (RAS-RAF и PI3K-AKT), регулирующих клеточный цикл, и, тем самым, к различным функциональным последствиям.

Тем не менее, мутации *KRAS*, являясь необходимыми, недостаточны для развития рака ПЖ. Другие гены, в том числе *TP53*, *CDKN2A* и *SMAD4*, также часто участвуют в онкогенезе и метастазировании рака ПЖ. Инактивация *TP53*, встречающаяся в 50–74 % случаев рака ПЖ, нарушает распознавание повреждений ДНК и блокирует остановку клеточного цикла, позволяя клеткам обходить контрольные точки клеточного цикла и уклоняться от апоптотических сигналов [5]. Мутации в *CDKN2A*, которые могут привести к нарушению регуля-

ции циклин-зависимыми киназами (CDK) *CDK4* и *CDK6* контрольных точек клеточного цикла и, таким образом, к нарушению регуляции клеточного цикла в целом с последующим канцерогенезом, обнаруживаются примерно в 46–60 % случаев рака ПЖ. Кроме того, ~ 31–38 % случаев рака поджелудочной железы имеют мутации в *SMAD4*, которые могут возникать на поздних стадиях канцерогенеза поджелудочной железы. Частая потеря *SMAD4* в результате гомозиготной делеции или мутации приводит к снижению зависимого от *SMAD4* ингибирования трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и стимуляции неканонической передачи сигналов TGF- β , тем самым способствуя проонкогенным ответам.

В дополнение к соматическим мутациям расширение геномного анализа РПЖ, включающее секвенирование всего генома, также каталогизировало большие **хромосомные изменения**, включая проявления хромосомной нестабильности, такие как изменения числа копий, хромосомные перестройки и хромотрипсис [4]. Хромосомная нестабильность — процесс, вызывающий большинство делеций опухоли. Однако несколько процентов аденокарцином поджелудочной железы не имеют значительных грубых хромосомных изменений, но обладают микросателлитной нестабильностью, так как у них есть дефекты репарации ДНК, что приводит к высокой частоте мутаций в локусах, содержащих микросателлиты. Паттерн генетического повреждения при этих карциномах значительно отличается от паттерна при карциномах с хромосомной нестабильностью.

Хотя наиболее широко охарактеризованы изменения в последовательности ДНК, не меньшую роль в канцерогенезе аденокарциномы ПЖ играют **эпигенетические изменения**. Основными механизмами эпигенетического влияния являются:

а) метилирование ДНК — могут наследственно модулировать структуру хроматина и экспрессию генов. Эпигенетическая инактивация посредством метилирования ДНК часто идентифицируется для гена-супрессора опухоли *CDKN2A*, но как механизм инактивации для других драйверов РПЖ, таких как *TP53* и *SMAD4*, она не характерна.

б) посттрансляционные модификации гистонов — исследования образцов вскрытия человека показали глобальные изменения состояния гистонов в метастазах по сравнению с первичными опухолями, что позволяет предположить, что эпигенетические изменения могут играть роль в развитии метастазов. О таких эпигенетических изменениях также сообщалось при предраковых поражениях PanIN и IPMN.

в) расположение нуклеосом на ДНК, а также изменения конфигурации ДНК в ходе канцерогенеза рака ПЖ позволяют осуществлять координацию различных эпигенетических путей с высокой пространственно-временной точностью. ДНК, обернутая вокруг гистоновых октамеров, снижает ее доступность и динамику и препятствует взаимодействию с другими молекулами, предопределяя характер взаимодействия с транскрипционными факторами (ТФ). Перераспределение нуклеосом широко распространено на ранней стадии прогрессирования аденокарциномы ПЖ и усиливает связывание фактора хроматина, в связи с чем существуют предпосылки использования этого показателя как раннего маркера.

г) образование и функционирование некодирующих РНК — представлены различными группами РНК (длинные некодирующие РНК, малые некодирующие РНК, малые интерферирующие РНК), которые вовлечены в ключевые процессы регуляции экспрессии генов и проявляют себя как онкогены или онкосупрессоры наравне с кодирующими белок генами. Наиболее изученными являются микро-РНК, роль которых доказана в регуляции экспрессии генов в большинстве клеток, в активации и деактивации различных сигнальных путей, отвечающих в злокачественных новообразованиях за процессы онкогенеза, инвазии и метастазирования. В тканях опухолей ПЖ по сравнению с тканями нормальной ПЖ изменена экспрессия целого ряда микро-РНК (miR): так, например, уровни miR-21, miR-155 и miR-205 выше в опухолях по сравнению с нормальной тканью, и, с другой стороны, let-7b, miR-146a и miR-185 стабильно ниже в образцах опухолей пациентов по сравнению с нормальными тканями ПЖ [6].

ПУТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Большинство РПЖ возникают из микроскопической интраэпителиальной неоплазии поджелудочной железы (PanIN), новообразования, затрагивающего протоки поджелудочной железы, которые по определению < 5 мм. Меньшая доля РПЖ возникает из-за внутрипротоковых папиллярно-муцинозных новообразований (IPMN), макрокистозных поражений, которые поражают систему протоков поджелудочной железы [7]. Наименее распространенное предраковое новообразование, муцинозное кистозное новообразование, отличается клинически и патологоанатомически.

Интраэпителиальная неоплазия поджелудочной железы (PanIN) — неинвазивная микро-

скопическая неоплазия (< 5 мм) в протоках поджелудочной железы. На основании архитектурной и цитологической атипичности в PanIN выделяют дисплазию низкой и высокой степени (low-, high-grade). PanIN low-grade имеют высокую распространенность, преимущественно у людей старше 50 лет, и в большинстве случаев не приводят к злокачественной трансформации. PanIN high-grade встречаются редко и, как правило, обнаруживаются в поджелудочной железе при инвазивном раке ПЖ.

Активирующие мутации в KRAS присутствуют почти во всех поражениях PanIN low-grade, что делает его предположительно первым драйверным геном, мутировавшим при канцерогенезе аденокарциномы ПЖ. Инактивирующие мутации в CDKN2A чаще наблюдаются при тяжелой дисплазии и, по данным полногеномного секвенирования поражений PanIN, могут способствовать переходу к дисплазии высокой степени. Мутации в SMAD4 и TP53, как правило, возникают поздно и преимущественно способствуют инвазии [8].

Внутрипротоковая папиллярная муцинозная неоплазия (IPMN) — неоплазия, возникающая из протоков поджелудочной железы, отличается формированием истинных сосочковых структур, выстланных протоковым эпителием с интраэпителиальными изменениями; диаметр кист более 5 мм.

В IPMN также выделяют дисплазию низкой и высокой степени (low-, high-grade). При стратификации по степени дисплазии предраковые поражения низкой степени встречаются гораздо чаще, тогда как поражения высокой степени, в основном, обнаруживаются в поджелудочной железе, связанной с РПЖ, что подчеркивает корреляцию морфологической степени дисплазии с риском трансформации в инвазивную карциному.

Генетические изменения, отвечающие за формирование IPMN, перекрываются с таковыми в PanIN, с одним существенным отличием — IPMN часто содержат активирующие мутации в онкогене GNAS и инактивирующие мутации в гене- супрессоре RNF 43 [9]. Учитывая редкую встречаемость GNAS мутаций, их можно считать специфическими для IPMN.

Изменения в TP53 и SMAD4 обычно ограничиваются IPMN high-grade и ассоциированным с ними инвазивным раком (20–40 %), указывая на их роль в злокачественной прогрессии.

Несмотря на неоспоримую роль IPMN в канцерогенезе РПЖ, последние геномные данные свидетельствуют о том, что IPMN больше не следует рассматривать как отдельное местно-регионарное заболевание, а скорее, как комплексное поражение

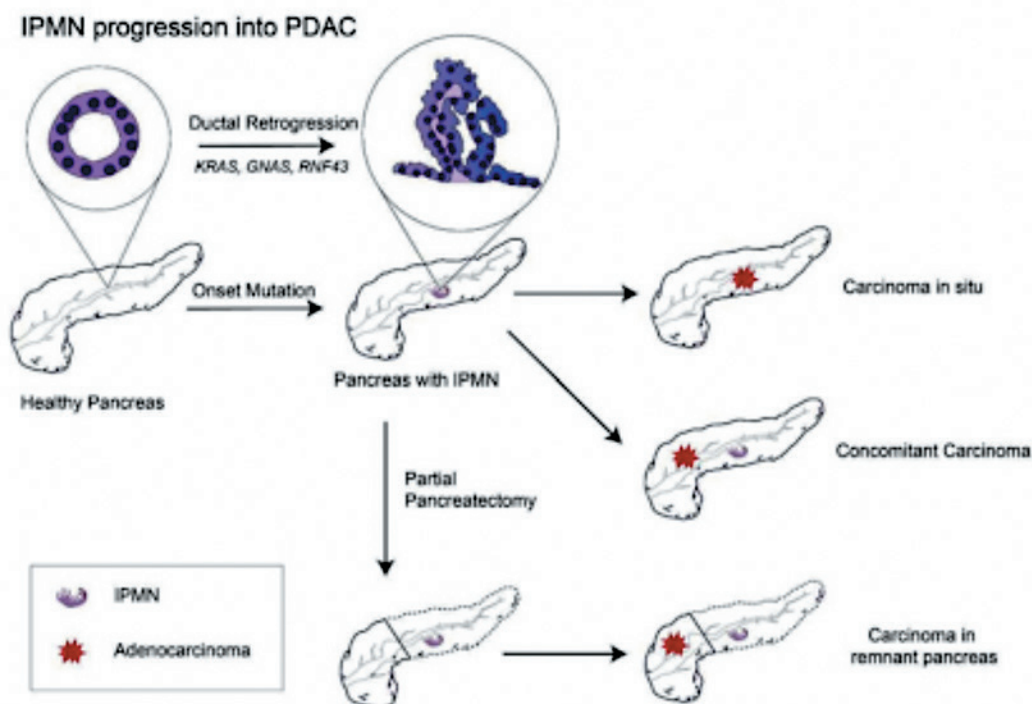


Рис. 1. Три пути трансформации IPMN в РПЖ: развитие карциномы непосредственно из IPMN; конкомитантная карцинома, развившаяся в ПЖ одновременно с IPMN, но не из нее; карцинома, возникшая после частичной панкреатэктомии в резидуальной ПЖ [12]

с генетической гетерогенностью, вызывающее канцерогенез всей поджелудочной железы. Фельзенштейн и соавторы исследовали с помощью целенаправленного NGS образцы поджелудочной железы пациентов, содержащие IPMN и аденокарциномы одновременно, и выяснили, что 18 % аденокарцином фактически не зависели от одновременного IPMN [10].

Риск рака может значительно снизиться после резекции поджелудочной железы с IPMN, но он продолжает существовать в оставшейся части поджелудочной железы (с 10-летней заболеваемостью раком поджелудочной железы 21,2 % [11]). Таким образом, можно предположить, что IPMN является признаком того, что вся поджелудочная железа подвергается необратимому процессу канцерогенеза. При дальнейших исследованиях были предложены три пути канцерогенеза из IPMN, представленные на рисунке 1; частота каждого из них составляет около 1/3.

Муцинозные кистозные неоплазии (MCN) являются наиболее редкими предраковыми неоплазиями поджелудочной железы — 1 % от всех неоплазий ПЖ. MCN представляют собой кисты,

выстланные муцинпродуцирующим эпителием с наличием субэпителиальной стромы овариального типа, и также делятся на опухоли с низкой и высокой степенью дисплазии (low-, high-grade) в эпителии.

Молекулярные изменения в MCN схожи с таковыми при IPMN, однако, в отличие от IPMN, MCN обычно не содержат изменений GNAS. Мутации KRAS встречаются с общей распространенностью 21–46 % [13] и считаются ранним явлением, частота которого увеличивается с ростом степени дисплазии. Генетические изменения накапливаются с прогрессированием степени дисплазии, а инвазивные карциномы, связанные с поражением MCN, могут приобретать все распространенные изменения генов-драйверов (KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4). Кроме того, в кистозной жидкости MCN описаны мутации RNF4.

Каждый из предшественников аденокарциномы протоков поджелудочной железы (PanIN, IPMN и MCN) определяется уникальным ландшафтом генетических изменений, имея при этом общие признаки, такие как ранние мутации онкогена, иницирующие онкогенез, и более позднюю потерю генов-супрессоров опухоли, стимулирующую про-

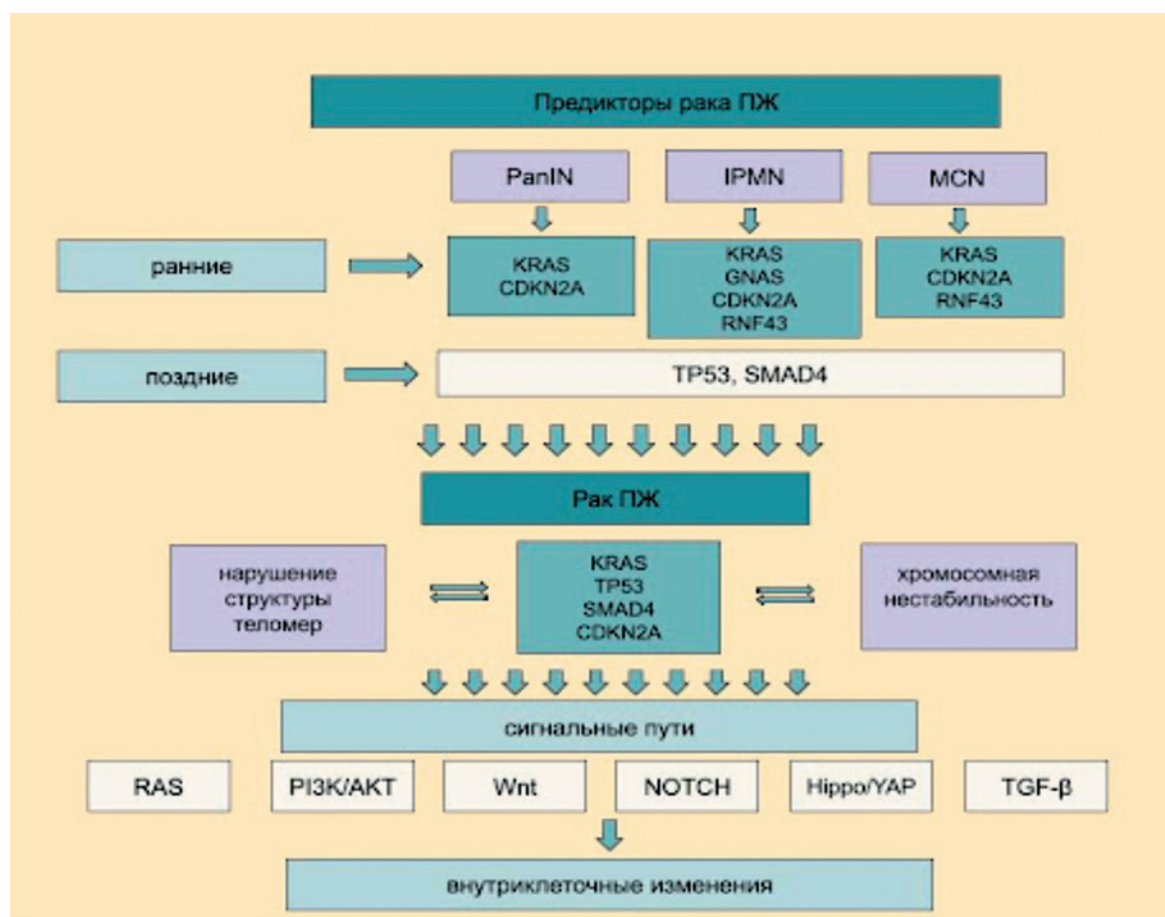


Рис. 2. Схема — пути канцерогенеза, а также основные молекулярно-генетические изменения при канцерогенезе в поджелудочной железе

грессирование опухоли (рис. 2).

В дополнение к идентификации генетических факторов, исследования секвенирования ДНК также выявили другие важные особенности онкогенеза поджелудочной железы. Мультирегиональное секвенирование предраковых поражений, первичных опухолей и метастазов позволило провести эволюционное моделирование различных стадий онкогенеза поджелудочной железы. Исследования IPMN предполагают период почти 4 года между развитием дисплазии высокой степени и инвазивной карциномой [14]. Точно так же в поражениях PanIN моделирование на основе данных секвенирования предполагает интервал примерно в 4 года между общей предковой клеткой и клеткой-основателем, ассоциированной с РПЖ [15]. Соответственно, моделирование метастазов и первичных РПЖ предполагает, что между возникновением иницирующей мутации и рождением родительской неметастатической клетки проходит не менее десяти лет, а до метастазирования еще 5 лет [16].

Интересно, что эти исследования не показывают различий в мутациях управляющего гена между первичными и метастатическими опухолями, что позволяет предположить, что изменения, отличные от мутаций ДНК, могут способствовать метастазированию. Недавние исследования предраковых поражений выявили удивительную генетическую гетерогенность даже в отношении хорошо охарактеризованных мутаций управляющего гена [17, 18]. Эти исследования предполагают *поликлональное происхождение*, по крайней мере, подмножества предраковых поражений и различные селективные силы в разные моменты времени онкогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Глубокое понимание геномных изменений в предраковых поражениях поджелудочной железы имеет большое клиническое значение, поскольку ранняя диагностика может значительно улучшить клиническое течение пациентов с новообразова-

ями поджелудочной железы. Дальнейшее исследование эффекторных путей критических драйверных генов поможет прояснить индивидуальную роль каждого изменения в преимуществе селективного роста и поведении неопластических клеток и сделать еще один шаг к разработке новых методов нацеливания на эти распространенные абберации на ранней стадии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021 [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2021 Jul;71(4):359]. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7–33. DOI:10.3322/caac.21654.
2. Matsuda Y, Furukawa T, Yachida S, et al. The Prevalence and Clinicopathological Characteristics of High-Grade Pancreatic Intraepithelial Neoplasia: Autopsy Study Evaluating the Entire Pancreatic Parenchyma. *Pancreas*. 2017;46(5):658–664. DOI:10.1097/MPA.0000000000000786/
3. Oldfield LE, Connor AA, Gallinger S. Molecular Events in the Natural History of Pancreatic Cancer. *Trends Cancer*. 2017 May 1;3(5):336–46.
4. Wood LD, Canto MI, Jaffee EM, Simeone DM. Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterology*. 2022 Aug;163(2):386–402.e1.
5. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *The Lancet*. 2020 Jun 27;395(10242):2008–20.
6. Makohon-Moore A, Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat Rev Cancer*. 2016 Sep;16(9):553–65.
7. Basturk O, Hong SM, Wood LD, et al. A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(12):1730–1741.
8. Hosoda W, Chianchiano P, Griffin JF, et al. Genetic analyses of isolated high-grade pancreatic intraepithelial neoplasia (HG-PanIN) reveal paucity of alterations in TP53 and SMAD4. *J Pathol*. 2017 May;242(1):16–23.
9. Felsenstein M, Hruban RH, Wood LD. New developments in the molecular mechanisms of pancreatic tumorigenesis. *Adv Anat Pathol*. 2018 Mar;25(2):131–42.
10. Felsenstein M, Noë M, Masica DL, et al. IPMNs with co-occurring invasive cancers: neighbours but not always relatives. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1652–62.
11. Marchegiani G, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, et al. Patterns of Recurrence After Resection of IPMN: Who, When, and How? *Ann Surg*. 2015 Dec;262(6):1108–14.
12. Li J, Wei T, Zhang J, Liang T. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas: A Review of Their Genetic Characteristics and Mouse Models. *Cancers*. 2021 Oct 22;13(21):5296.
13. Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. KRAS, GNAS, and RNF43 mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a meta-analysis. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1172.
14. Noë M, Niknafs N, Fischer CG, et al. Genomic characterization of malignant progression in neoplastic pancreatic cysts. *Nat Commun*. 2020;11(1):4085. Published 2020 Aug 14. DOI:10.1038/s41467-020-17917-8.
15. Makohon-Moore AP, Matsukuma K, Zhang M, et al. Precancerous neoplastic cells can move through the pancreatic ductal system. *Nature*. 2018;561(7722):201–205.
16. Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467(7319):1114–1117.
17. Kuboki Y, Fischer CG, Beleva Guthrie V, et al. Single-cell sequencing defines genetic heterogeneity in pancreatic cancer precursor lesions. *J Pathol*. 2019;247(3):347–356.
18. Fujikura K, Hosoda W, Felsenstein M, et al. Multiregion whole-exome sequencing of intraductal papillary mucinous neoplasms reveals frequent somatic KLF4 mutations predominantly in low-grade regions. *Gut*. 2021;70(5):928–939.

Информация об авторах:

Солоницын Евгений Геннадьевич, к.м.н., заведующий НИЛ онкологических заболеваний пищеварительной системы НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сейфединова Сабина Шерафединовна, младший научный сотрудник НИЛ онкологических заболеваний пищеварительной системы НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Калинина Ольга Викторовна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фрейлихман Ольга Александровна, старший научный сотрудник НИЛ онкологических заболеваний пищеварительной системы НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Solonitsyn Evgeny G., PhD, Head of the Research Laboratory of Digestive Cancer of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Almazov National Medical Research Centre;

Seyfedinova Sabina Sh., junior researcher at the Research Laboratory of Digestive Cancer of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Kalinina Olga V., Doctor of Biological Sciences, professor of the department of laboratory medicine and genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Freylikhman Olga A., senior researcher at the Research Laboratory of Digestive Cancer of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 61:575

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ СИСТЕМЫ ГЕНОМНОЙ МЕДИЦИНЫ В РОССИИ

**Самсонова А. А.¹, Канапин А. А.², Черняева Е. Н.³, Абрамов И. С.⁴,
Шипулин Г. А.³**

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н. Ф. Измерова», Москва, Россия

Контактная информация:

Самсонова Анастасия Александровна,
Санкт-Петербургский политехнический
университет Петра Великого,
ул. Политехническая, д. 29 АФ,
Санкт-Петербург, Россия, 195251.
E-mail: samsonova_aa@spbstu.ru

Шипулин Герман Александрович,
Федеральное государственное
бюджетное учреждение «Центр
стратегического планирования и
управления медико-биологическими
рисками здоровью» Федерального
медико-биологического агентства
России,
Погодинская ул., д. 10, с. 1, Москва,
Россия, 119121.
E-mail: info@cspfmmba.ru

Статья поступила в редакцию 11.04.2023
и принята к печати 08.05.2023.

РЕЗЮМЕ

Развитие современных технологий получения информации о геноме человека привело к появлению новых отраслей медицины, основанных на использовании данных геномики. Геномная медицина позволяет решать задачи ранней диагностики заболеваний, проводить стратификацию пациентов для оценки эффективности терапии, а также осуществлять масштабный скрининг на предрасположенность к тем или иным заболеваниям в масштабах популяций. Развитие проектов по геномной медицине во многих странах позволяет трансформировать национальные системы здравоохранения. В данной статье рассматриваются основные области применения геномных данных в кли-

нической практике, а также возможные способы использования геномики для перехода к персонализированной медицине. Приводятся примеры национальных программ геномной медицины и детальный обзор подходов к трансформации национальной системы здравоохранения на примере инициативы Genomics England (Великобритания). В заключение предлагаются возможные направления развития системы геномной медицины в России.

Ключевые слова: биомаркеры, геномика, когортные исследования, медицинская генетика, наследственные заболевания, онкология, персонализированная медицина, фармакогеномика.

Для цитирования: Самсонова А.А., Канапин А.А., Черняева Е.Н., Абрамов И.С., Шипулин Г.А. Перспективы развития системы геномной медицины в России. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(3):99-107. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-99-107.

GENOMIC MEDICINE IN RUSSIA: FUTURE PERSPECTIVES

Samsonova A. A.¹, Kanapin A. A.², Chernyaeva E. N.³, Abramov I. S.⁴, Shipulin G. A.³

¹ Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

² Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

³ Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ Izmerov Research Institute of Occupational Health, Moscow, Russia

Corresponding author:

Samsonova Anastasia A.,
Peter the Great Saint Petersburg
Polytechnic University,
Saint
E-mail: samsonova_aa@spbstu.ru

Shipulin German A.,
Centre for Strategic Planning and
Management of Biomedical Health Risks of
FMBA,
Moscow, Russia, 119121.
E-mail: info@cspfmba.ru

Received 11 April 2023; accepted 08 May 2023.

ABSTRACT

Modern genome technologies and a widespread use of omics data have revolutionized health-care and brought unprecedented opportunities to apply genetics to medicine to maximize

patient benefit. Genomic medicine provides innovative approaches to rapid and reliable early disease diagnostics, patients stratification to assess and monitor the effectiveness of therapy and, finally, population-scale screening for predisposition to certain diseases. In view of this, many countries took steps to adopt of genomics in clinical practice, thus transforming national healthcare systems. Here we discuss main applications of genomic data in clinical practice, its contribution to personalised medicine and associated emerging challenges, as well as key considerations for the successful integration of genomic technologies into healthcare systems. Besides that, we showcase several national genomic medicine programmes, particularly the UK one, providing a detailed review of approaches to transformation of the national healthcare system as implemented by Genomics England initiative. Finally, we discuss possible avenues for the development of genomic medicine system in Russia.

Key words: biomarkers, cohort research, genomics, medical genetics, mendelian diseases, oncology, personalized medicine, pharmacogenomics.

For citation: Samsonova AA, Kanapin AA, Chernyaeva EN, Abramov IS, Shipulin GA. Genomic medicine in Russia: future perspectives. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):99-107. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-99-107.

ВВЕДЕНИЕ

Геномная медицина — развивающаяся медицинская дисциплина, которая основана на использовании генетической информации пациента в ходе лечения для проведения диагностики или с целью принятия терапевтических решений. Геномная медицина активно используется в таких областях, как онкология, фармакология, редкие наследственные заболевания, а также инфекционные болезни. Тем самым, на наших глазах во многих странах происходит трансформация национальных систем здравоохранения и переход на качественно новый уровень оказания медицинской помощи. Главной движущей силой развития геномной медицины являются омиксные технологии, основанные на достижениях геномики, транскриптомики, протеомики, метаболомики и пр., и получаемые с их помощью различные типы высокопроизводительных данных. Интеграция, анализ получаемой информации и ее последующая интерпретация в контексте заболевания ведут к обнаружению клинических, молекулярных и геномных факторов, его вызывающих, и открывают новые возможности для разработки новых эффективных, в том числе персонализированных, стратегий лечения.

Несмотря на то что основным источником информации для разработки методов геномной медицины является геном человека, важное значение имеют также геномы ассоциированных микроорга-

низмов (микробиомы), а также данные, получаемые при помощи других омиксных технологий, таких, например, как транскриптомика, эпигеномика, протеомика, метаболомика и т. п. Интегрированные решения, использующие в дополнение к перечисленному выше клиническую информацию (клиномика или феномика), позволяют применить методы вычислительной и системной биологии к анализу патологий и разрабатывать новые диагностические инструменты, лекарственные препараты (включая вакцины и антитела), а также методы лечения в целом. Программа развития геномной медицины также должна решать задачи разработки стандартов получения и обработки данных, методов их анализа, обеспечения безопасности персональных данных пациентов и другие проблемы этического характера.

Цель создания национальной системы (сервиса) геномной медицины — обеспечить широкий доступ населения к медицинской помощи, основанной на использовании геномных данных, и, как следствие, персонализированный подход к диагностике и выбору стратегии лечения.

Основными направлениями развития геномной медицины в настоящее время являются:

- Анализ ассоциаций между генетическими вариантами и наследственными заболеваниями с целью создания новых и совершенствования существующих генетических тестов, а также для разработки более точных и доступных диагности-

ческих инструментов генетического скрининга наследственных заболеваний.

- Стратификация онкологических пациентов на основании генетических характеристик опухолей для уточнения диагноза и применения таргетированных стратегий лечения.

- Фармакогеномика — предсказание эффекта от применения лекарственных средств в зависимости от генетического статуса пациента, позволяющего осуществлять индивидуализированный подбор препаратов и их дозировки.

- Поиск и валидация новых мишеней для лекарств, основанные на использовании детального изучения механизмов заболеваний, а также разработка новых принципов диагностики, например, на основе внеклеточной ДНК.

Уникальность геномных данных каждого пациента позволяет осуществить переход к персонализированной медицине, когда при постановке диагноза и лечении учитываются индивидуальные данные конкретного человека. Развертывание системы геномной медицины в масштабах страны требует координированных усилий на уровне соответствующих государственных структур для разработки стратегического плана, включающего в себя как проведение пилотных проектов с целью выбора наилучших подходов к решению тех или иных задач, так и создание необходимой нормативной базы, в том числе государственных стандартов и законодательных документов, регулирующих новую отрасль здравоохранения. Внедрение геномной медицины в повседневную клиническую практику, как показывает опыт других государств (см., например, программу Genomics England (www.genomicsengland.co.uk)), позволяет осуществить глобальную трансформацию системы здравоохранения за счет создания междисциплинарных профессиональных сообществ, инфраструктуры сбора, хранения и анализа данных, а также тесного взаимодействия ученых и клиницистов.

Ниже в этом тексте следует обзор основных направлений развития геномной медицины и предложения по их реализации в Российской Федерации с учетом международного опыта проведения масштабных геномных проектов.

Национальные проекты по геномике человека и геномной медицине

В настоящее время в мире активно развиваются около 86 национальных проектов [1], посвященных анализу генетического разнообразия населения той или иной страны. Одной из основных целей подобных инициатив является описание условно здоро-

вой популяции (определение однонуклеотидных замен, коротких инсерций и делеций, а также структурных вариантов), что в условиях ограниченного объема генетических данных может оказаться значимым фактором для разработки диагностических медико-генетических инструментов и для прогнозирования социально значимых заболеваний, таких как орфанные заболевания и злокачественные новообразования. Дальнейшим развитием этих идей является проект «Пангеном человека» [2], инициированный в 2022 году, целью которого является сборка последовательности генома человека, содержащего наиболее точное и репрезентативное описание различных типов геномных вариантов и учитывающего геномную вариабельность различных популяций.

Кроме того, в мире активно развиваются проекты по генотипированию населения в рамках развития национальных систем здравоохранения (например, Million Veteran Program, США [3], FinnGen, Финляндия (www.finnngen.fi), IRUD, Япония [4], Genomics England, Великобритания). Основная цель этих и подобных им проектов состоит в создании национальной системы (сервиса) геномной медицины, обеспечивающей персонализированный подход к диагностике и выбору стратегии лечения. Это, в свою очередь, подразумевает построение интегрированной национальной инфраструктуры для получения, хранения и обработки биомедицинских данных, включая персональные геномы, электронные медицинские карты, а также необходимую дополнительную информацию. Следует подчеркнуть, что другой критически важной компонентой такого рода проектов является создание национальной сети биобанков и центров геномной медицины, осуществляющих систематизацию и подготовку биоматериала для последующего анализа.

Наиболее успешным проектом геномной медицины в мире на данный момент является государственная корпорация Genomics England (GeL), Великобритания, ставящая своей целью внедрение полногеномного секвенирования в рутинную клиническую практику. За годы развития этого проекта (с 2013 г.) были созданы:

- общенациональная сеть центров геномной медицины,
- единый центр хранения и обработки данных, а также
- механизм взаимодействия медицинского и академического научных сообществ для обработки, анализа и интерпретации получаемых данных.

Также была разработана процедура организации доступа к анонимизированным данным для коммерческих структур (фармакологических компаний

и пр.). Внедрение полученных результатов в клиническую практику находится в компетенции национальной службы здравоохранения, посредством центров геномной медицины, упомянутых выше.

К 2022 году число отсекументированных полных геномов достигло 150 тысяч, общий объем геномных и других данных составляет 60 петабайт. Исследуемые нозологии охватывают около 8 000 редких наследственных заболеваний (уровень распространенности в популяции менее 0,05 %) и 7 типов онкологических заболеваний, наиболее часто встречающихся в Великобритании. Провайдером услуг секвенирования для GeL является компания Illumina, Inc. — лидер на рынке оборудования и реактивов для секвенирования.

Важной компонентой GeL стало создание экспертных сообществ (GeCIP — GeL clinical interpretation partnership, сообщество клинической интерпретации данных GeL). Данный формат позволяет, при сохранении конфиденциальности персональных данных пациентов, открыть доступ к анализу анонимизированных геномных и клинических данных для широкого круга специалистов со всего мира (www.genomicsengland.co.uk/research/academic). Доступ к этим данным, но уже на коммерческой основе, также могут получить фармацевтические компании, ведущие разработки новых диагностических средств и лекарственных препаратов.

Экономическая эффективность использования геномных данных в рамках GeL связана с повышением качества и скорости диагностики, что в конечном счете приводит к снижению числа госпитализаций и амбулаторных приемов [5, 6]. Для 85 тысяч пациентов — участников исследований в GeL был уточнен диагноз и скорректированы стратегии лечения, а в 25 % случаев на основе поставленного генетического диагноза была оказана немедленная врачебная помощь. Более того, использование больших когорт доказало свою практическую эффективность при исследовании редких наследственных заболеваний. Например, анализ геномов 13 949 семейных трио (родители–ребенок) выявил 18 новых генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями [7].

Клинические практики и терапевтические стратегии, разработанные в рамках GeL, меняют стандарты лечения в онкопедиатрии, где полногеномное секвенирование теперь предоставляется всем пациентам по умолчанию. Более того, инициатива Cancer 2.0, запущенная под эгидой проекта, предполагает расширение используемых модальностей данных за счет информации, полученной при анализе изображений опухолевых и нормальных тканей онкологических пациентов, что очевидно позволит

усовершенствовать диагностику и лечение (www.genomicsengland.co.uk/initiatives/cancer). К середине 2023 года будут обработаны около 300 000 снимков от 16 000 участников проекта, что позволит создать уникальный набор данных, объединяющий данные секвенирования и изображения.

Таким образом, за 8 лет функционирования Genomics England были заложены научные, практические и организационные основы для цифровой трансформации национальной системы здравоохранения Великобритании, с целью широкого внедрения в повседневную клиническую практику высокотехнологичной персонализированной медицинской помощи.

Перспективные тренды развития геномной медицины

В развитии геномной медицины в мире можно выделить 8 основных направлений.

1. *Поиск и валидация диагностических биомаркеров на основе генетических вариантов.* Современные методы статистической геномики, в том числе полногеномный поиск ассоциаций, в сочетании с данными генотипирования пациента создают все необходимые предпосылки для разработки тестовых систем для диагностики сложных заболеваний, включая многофакторные заболевания с гетерогенными проявлениями. Генотипирование дает возможность постановки диагноза на ранних стадиях заболевания с нечетким клиническим фенотипом или при его отсутствии, что создает благоприятные условия для эффективного терапевтического вмешательства. Вполне вероятно, что в будущем для постановки диагноза одних генетических вариантов или комбинаций панелей будет недостаточно и надежная диагностика потребует использования других типов данных. Заметим, что особенную важность при разработке таких тестов и биомаркеров приобретают стандарты и операционные процедуры, описывающие получение и анализ генетических данных.

2. *Определение биомаркеров для стратификации пациентов и оценки рисков.* Сравнение опухолевой и нормальной тканей с применением геномных технологий для стратификации онкологических пациентов уже стало обычной клинической практикой. Перспективы в этой области связаны не только с совершенствованием имеющихся диагностических инструментов для онкологии, но также с практическими разработками тестов для других видов заболеваний (таких как аутоиммунные и воспалительные), детальный анализ которых было невозможно осуществить ранее существовавшими методами. Например, анализ популяций кле-

ток иммунной системы может привести к созданию новых тестов для диагностики и контроля лечения вышеупомянутых заболеваний. По мере накопления клинического материала, активное использование методов машинного обучения будет способствовать все более точной диагностике и анализу риска прогрессии болезни, стратификации пациентов и выбору стратегий лечения.

3. *Генетические биомаркеры для предсказания эффективности лекарственных препаратов.* Фармакогеномика, или исследование ассоциаций генетических вариантов с ответом пациента на терапию тем или иным препаратом, уже доказала свою практическую ценность и получает все большее распространение в клинической практике. Новые возможности в этом направлении связаны как с анализом оценки эффективности препарата в случае лечения многофакторных заболеваний, так и с разработкой стратегий эффективного применения «лекарственных коктейлей» — одновременного использования нескольких компонентов.

4. *Поиск и валидация новых терапевтических мишеней.* Генетические варианты, ассоциированные с тем или иным заболеванием, довольно часто позволяют обнаружить потенциальные гены-кандидаты для терапевтического вмешательства. Ценность таких предсказаний зависит как от частоты встречаемости данного варианта в популяции, так и от возможности фармакологического воздействия на продукты гена, связанного с ним. Использование геномных данных в масштабах популяции в сочетании с современными методами молекулярного моделирования позволит оценить эффективность взаимодействия предполагаемой терапевтической мишени с лекарственным агентом и приоритезировать потенциальных кандидатов для более эффективной разработки новых лекарственных препаратов. Использование биомаркеров, описанных в пунктах 1–3, даст возможность более эффективно планировать и проводить клинические испытания.

5. *Анализ фенотипических данных.* Обилие и относительно легкая доступность фенотипических данных, ассоциированных с заболеванием, например, таких как медицинские изображения или данные лабораторных анализов, создают предпосылки для решения «обратной задачи». То есть группировки пациентов по явному и/или косвенному фенотипу с целью последующей идентификации генотипов, возможно предрасполагающих к возникновению или прогрессии заболевания. В то время как прямой фенотип однозначно ассоциирован с болезнью, косвенными или абстрактными фенотипами называются признаки, очевидным образом не связанные с болезнью и ее клиническими

проявлениями. Алгоритмы глубокого обучения могут быть применены для поиска закономерностей в данных без предварительной категоризации, что позволяет использовать абстрактные фенотипы и комбинаторные фенотипы (например, изображения в сочетании с биомаркерами) для стратификации пациентов, а также для мониторинга течения болезни и эффективности лечения.

6. *Разработка средств клеточной терапии и других биологических терапевтических агентов.* Исследования в области геномики также откроют новые перспективы для создания моноклональных антител и других препаратов клеточной терапии, в том числе адаптированных к конкретному пациенту на основании его геномных данных. Более того, геномика играет все большую роль в оптимизации и контроле качества производственных процессов, связанных с использованием различных клеточных систем.

7. *Генетический анализ микробиома.* Роль микробиома в развитии патологий человека (особенно хронических болезней) долгое время недооценивалась. Однако сейчас огромные объемы генетической информации, как человеческой, так и бактериально-вирусной, дают возможность по-новому взглянуть на эту проблему. Помимо создания новых диагностических подходов, такой анализ позволяет разрабатывать терапевтические средства с использованием бактериальных популяций.

8. *Разработка стандартов обработки, хранения и анализа данных.* Создание коллекций высокопроизводительных омиксных данных и связанной с ними клинической информации ставит множество вопросов этического и юридического характера. Совершенствование законодательства о персональных данных в контексте геномной медицины должно быть одним из ведущих направлений в данной области. По мере развития технологий неизбежно возникновение новых вопросов, требующих безотлагательного решения и связанных как с правом собственности на персональные данные, так и с возможностью их использования для идентификации личности.

Актуальные задачи геномной медицины в России

В 2019 году постановлением Правительства Российской Федерации № 479 утверждена Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2027 гг. Основные цели Программы состоят в комплексном решении задач ускоренного развития генетических технологий, в том числе технологий генетического редактирования, и создании научно-технологических заделов для медицины, сельского хозяйства и промышленности,

а также совершенствовании мер предупреждения чрезвычайных ситуаций биологического характера и контроля в этой области. Постановление, таким образом, создало предпосылки и заложило основу для внедрения геномных технологий в клиническую практику и, в дальнейшем, преобразования российской системы здравоохранения. Успех реализации таких целей в масштабах страны требует согласования усилий государственных структур, медицинского и академического сообщества. Ключевую роль будет играть решение кадровых проблем, подготовка высококвалифицированных специалистов в таких областях, как медицинская генетика, биоинформатика, анализ больших данных, биостатистика. Опыт реализации подобных проектов показывает, что создание экспертных консорциумов, сфокусированных на изучении конкретных нозологий, позволяет наиболее эффективно организовать процесс, от формирования когорта до детального анализа данных и интерпретации результатов. Наконец, внедрение геномной медицины в повседневную клиническую практику невозможно без построения интегрированной национальной инфраструктуры для получения, хранения и обработки биомедицинских данных.

Одной из основных и наиболее капиталоемких задач является создание высокотехнологичных центров биобанкирования и объединенного центра секвенирования. Не менее важной составляющей является проектирование высокопроизводительных вычислительных комплексов, соответствующих требованиям проекта как с точки зрения оборудования и программного обеспечения, так и отвечающих условиям работы с персональными данными. Принимая во внимание эти обстоятельства, национальный проект по геномной медицине в России может быть достаточно эффективно реализован на базе существующих центров геномного анализа, располагающих всем необходимым оборудованием и обладающих кадровым потенциалом с необходимыми компетенциями. Однако необходимо учитывать санкционное давление и логистические сложности, связанные с поставками оборудования и реагентов из стран ЕС и США на территорию РФ. Объединение усилий существующих геномных инициатив в рамках масштабного национального проекта обеспечит возможность доступа ученых и клиницистов к получаемым данным для детального анализа и валидации полученных результатов. Наличие в России экспертов с опытом анализа геномных данных, а также с опытом в реализации крупных геномных проектов (GeL (Великобритания), «Российские геномы» (Россия)) позволит применить накопленный опыт и реализовать масштабный национальный проект с наибольшей эффективностью.

Внедрение подходов персонализированной медицины в России предполагает решение следующих задач:

- диагностика наследственных форм онкологических, орфанных и нейродегенеративных заболеваний;
 - увеличение эффективности применения лекарственной терапии онкологических заболеваний;
 - создание реестров здоровых носителей и семейное консультирование;
 - создание единой базы данных генетических вариантов и программного обеспечения для врачей;
 - создание актуальных для Российской Федерации тест-систем и других медицинских изделий.
- На практике реализация проекта может включать: а) взаимодействие с пациентами и лечащими врачами для сбора биоматериала и клинической информации; б) первичную обработку биоматериала с целью биобанкирования и выделение геномной ДНК для полногеномного секвенирования; в) внесение клинической информации в экосистему больших данных; г) полногеномное секвенирование образцов; д) загрузку данных секвенирования в экосистему для последующей обработки, систематизации и хранения; е) предоставление первичных данных лечащим врачам и пациентам; и, наконец, ж) последующий глубокий анализ и повторный анализ по мере накопления информации.

Пилотный проект

Адаптация принципов функционирования системы геномной медицины к российским реалиям требует тщательного учета специфических особенностей национальной системы здравоохранения и вряд ли может иметь успех без предварительной реализации пилотного проекта сравнительно небольшого масштаба, направленного на медико-генетическое исследование следующих групп социально значимых заболеваний:

- онкологические заболевания, в том числе наследственные;
- нейропсихиатрические и нейродегенеративные патологии;
- инфекционные болезни;
- редкие, наследственные заболевания.

Представляются важными следующие цели пилотного проекта:

- Постановка/уточнение диагноза или выбор/оптимизация стратегии лечения для пациентов — участников проекта на основе данных полногеномного секвенирования.
- Экосистема — интегрированный комплекс программ и баз данных, позволяющий эффективно использовать омиксные данные в исследовательских, медицинских и прочих целях. Предполага-

ется, что система должна поддерживать полный цикл обработки и анализа медико-генетической информации: от исходных данных секвенирования и клинического фенотипа пациента до развернутого клинического отчета и инструментов поддержки врачебных решений.

- В ходе выполнения пилотного проекта должен быть сформирован российский медико-генетический консорциум, основным фокусом работы которого станет выработка принципов построения и функционирования системы геномной медицины в масштабах страны. В частности, должны быть разработаны документы, регламентирующие работу консорциума, принципы организации рабочих групп по нозологиям, стандартные технологические регламенты и пр., обеспечивающие в будущем масштабирование инициативы за счет включения новых участников.

Продуктивная работа и успех в достижении поставленных целей любого крупного и сложного консорциума зависит от эффективного управления и разработки разумных и осуществимых политики и руководящих принципов, лежащих в основе его исследовательской деятельности. Принципы работы консорциума, основополагающие документы, структура и пр. должны основываться на опыте крупномасштабных международных научных инициатив с участием многих партнеров (то есть ENCODE, ICGC, HCA, GA4GH), что, впрочем, не исключает адаптацию организационных и управленческих моделей применительно к российским реалиям. В частности, консорциум должен привлечь широкий круг экспертов в различных областях, включающих как клиническую сферу, так и инженерно-технологическое обеспечение проекта (ИТ, биоинформатика и биобанкинг). Консорциум принимает ключевые решения, включая те, которые связаны с выбором приоритетных направлений исследований, со схемой сбора данных, с публикационной политикой, с регулированием доступа к данным; с организацией конференций и рабочих совещаний и т. д.

Для обеспечения этой деятельности должна быть создана надежная организационная и управленческая структура во главе с Советом Консорциума (Governing Body), который формирует Рабочие группы (Workgroups) по отдельным направлениям исследований (например, нозологиям), координирует их деятельность и делегирует им организационные, консультативные и другие управленческие функции там, где это необходимо. Участники должны быть связаны между собой Консорциумным соглашением, Меморандумом о взаимопонимании, соглашениями о передаче данных и биоматериалов и другими документами, которые определяют права

и обязательства различных сторон. Предполагается, что Совет Консорциума должен быть достаточно небольшим (5–6 человек), чтобы быть эффективным, и включать в себя людей с различными компетенциями. Совет установит процедуры выбора председателя, определения сроков полномочий, ротации членов и т. д. Отдельные исследовательские Рабочие группы возглавляют два руководителя направления — общепризнанные лидеры в данной области. Научную экспертизу исследовательских проектов, предлагаемых к реализации в рамках того или иного направления, осуществляет консультативная панель экспертов (SAB, scientific advisory board), возможно, сформированная в партнерстве с Российским научным фондом (РНФ) или другими экспертными сообществами. В дополнение, ведущая организация, организующая и координирующая реализацию пилотного проекта, должна иметь небольшой штат постоянных компетентных сотрудников (1–2 человека), обеспечивающих административные функции и координацию работы внутри консорциума.

Достижение целей пилотного проекта обеспечивается решением следующих задач:

- Формирование консорциума для реализации проекта с потенциалом расширения и, впоследствии, привлечения новых участников.
- Разработка инфраструктуры и программного комплекса анализа данных.
- Сбор клинической информации, образцов, их биобанкирование и секвенирование.
- Медико-генетические и трансляционные исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе конкретных заболеваний, построение эпидемиологических моделей и поиск потенциальных мишеней для разработки новых лекарственных средств.

По результатам полногеномного секвенирования когорт пациентов должен быть создан уникальный ресурс (то есть экосистема), содержащий генетические данные по специфическим нозологиям, что позволит врачам-практикам проводить сравнительный анализ клинических данных, а пациентам — участникам проекта, в итоге получить персонализированную высокотехнологичную медицинскую помощь. Тем самым, результаты клинических исследований должны быть транслируемы в практику, а на их основе, быть может, со временем будут разработаны новые стандарты оказания медицинской помощи.

Совокупность уникальных клинических и генетических данных в сочетании с инновационными инструментами аналитики откроют прежде недоступные возможности для проведения научного поиска с тем, чтобы определить новые генетические

причины возникновения заболеваний, генетические изменения, которые влияют на риск развития патологий, и определить механизмы, с помощью которых эти генетические изменения оказывают свое воздействие на протекание болезни и эффективность лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Данное исследование было частично профинансировано Министерством науки и образования Российской Федерации, в рамках реализации программы поддержки научных центров мирового уровня: «Передовые цифровые технологии» (соглашение №. 075-15-2022-311 от 20.04.2022). Исследование выполнено при финансовой поддержке мегагранта Правительства Республики Башкортостан (Договор № 1 от 28.12.2021). / This study was partially funded by the Ministry of Science and Education of the Russian Federation, as part of the program to support world-class research centers: “Advanced Digital Technologies” (agreement No. 075-15-2022-311 dated 20.04.2022). The study was financially supported by a mega-grant from the Government of the Republic of Bashkortostan (Agreement No. 1 dated December 28, 2021).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kovanda A, Zimani AN, Peterlin B. How to design a national genomic project — a systematic review of active projects. *Hum Genomics*. 2021;15(1):20.
2. Wang T, Antonacci-Fulton L, Howe K, et al. The Human Pangenome Project: a global resource to map genomic diversity. *Nature*. 2022;604(7906):437–46.
3. Gaziano JM, Concato J, Brophy M, et al. Million Veteran Program: A mega-biobank to study genetic influences on health and disease. *J Clin Epidemiol*. 2016;70:214–23.
4. Takahashi Y, Date H, Oi H, et al. Six years' accomplishment of the Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases: nationwide project in Japan to discover causes, mechanisms, and cures. *J Hum Genet*. 2022;1–9.
5. Rosenquist R, Cuppen E, Buettner R, et al. Clinical utility of whole-genome sequencing in precision oncology. *Semin Cancer Biol*. 2021;
6. Investigators T 100 000 Genomes Project Pilot, Smedley D, Smith KR, Martin A, Thomas EA, McDonagh EM, et al. 100,000 Genomes Pilot on Rare-Disease Diagnosis in Health Care — Preliminary Report. *New Engl J Med*. 2021;385(20):1868–80.
7. Seaby EG, Smedley D, Tavares ALT, et al. A gene-to-patient approach uplifts novel disease gene discovery and identifies 18 putative novel disease genes. *Genet Med*. 2022;24(8):1697–707.

Информация об авторах:

Самсонова Анастасия Александровна, PhD., ведущий научный сотрудник, руководитель Центра вычислительной биологии Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого;

Канапин Александр Артурович, к.б.н., профессор, руководитель лаборатории нейрокогнитивной геномики, Уфимский университет науки и технологий;

Черняева Екатерина Николаевна, к.б.н., заведующий лабораторией биоинформатики Центра постгеномных технологий ФГБУ «ЦСП» ФМБА России;

Абрамов Иван Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории постгеномных технологий, ФБГНУ «НИИ медицины труда им. акад. Н. Ф. Измерова»;

Шипулин Герман Александрович, к.м.н., директор Центра постгеномных технологий ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Authors information:

Samsonova Anastasia A., Ph.D., principal scientist, Head of Centre for Computational Biology, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University;

Kanapin Alexander A., Ph.D., professor, Head of Laboratory of Neurocognitive Genomics, Ufa University of Science and Technology;

Chernyaeva Ekaterina N., Head of the laboratory, Laboratory of Bioinformatics, Centre for Postgenomic Technologies, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia;

Abramov Ivan S., junior researcher, Laboratory of Postgenomic Technologies, Izmerov research institute of occupational health;

Shipulin German A., Ph.D., director, Centre for Postgenomic Technologies, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-073.756.8

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЭТ/ КТ С 11С-МЕТИОНИНОМ В ТОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Погосян К. А.¹, Каронова Т. Л.¹, Рыжкова Д. В.¹, Цой У. А.¹,
Семенова А. В.², Юдина О. В.¹, Гринева Е. Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Погосян Карина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: karina.a.pogosyan@gmail.com

Статья поступила в редакцию 04.04.2023
и принята к печати 02.05.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) — эндокринное заболевание, характеризующееся автономной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ). Радикальным методом лечения ПГПТ является паратиреоидэктомия (ПТЭ), результат которой в большой степени зависит от точной визуализации аденомы околощитовидных желез (ОЩЖ) на предоперационном этапе. К традиционным методам топической диагностики ПГПТ относятся ультразвуковое исследование (УЗИ), сцинтиграфия, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), каждый из них имеет свои ограничения. С целью улучшения диагностики применяют позитронно-эмиссионную томографию/компьютерную томографию (ПЭТ/КТ) с 11С-метионином. **Цель.** Сравнить чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с 11С-метионином с аналогичными характеристиками традиционных методов визуализации аденом околощитовидных желез. **Материалы и методы.** Были проанализированы данные 91 больного с диагнозом ПГПТ. УЗИ, сцинтиграфия с ^{99m}Tc-сестамиби/^{99m}Tc-пертехнетатом и МСКТ были выполнены 91, 56 и 86 пациентам соответственно. С 2020 года ПЭТ/КТ с 11С-метионином использовалась в качестве завершающего метода топической диагностики у 45 больных. Оценка диагностических характеристик визуализирующих методов проводилась на основании результатов гистологического исследования. **Результаты.** Гистологическое исследование подтвердило наличие аденомы/гиперплазии ОЩЖ у всех больных. Множественные аденомы/гиперплазии были обнаружены в 5 случаях. Эктопированные аденомы были выявлены у 19 больных. Чувствительность ПЭТ/КТ с 11С-метионином составила 98 %, МСКТ, сцинти-

графии и УЗИ — 75 %, 79 %, 67 % соответственно. Специфичность — 93 %, 73 %, 75 %, 70 % соответственно. **Заключение.** ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином продемонстрировала более высокие показатели чувствительности и специфичности, чем традиционные методы визуализации аденом ОЩЖ.

Ключевые слова: ¹¹C-метионин, мультиспиральная компьютерная томография, первичный гиперпаратиреоз, ПЭТ/КТ, сцинтиграфия, ультразвуковое исследование.

Для цитирования: Погосян К.А., Каронова Т.Л., Рыжкова Д.В., Цой У.А., Семенова А.В., Юдина О.В., Гринева Е.Н. Возможности использования ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином в топической диагностике первичного гиперпаратиреоза. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):108-117. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-108-117.

11C-METHIONINE PET/CT USE IN THE DIAGNOSIS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Pogosian K. A.¹, Karonova T. L.¹, Ryzhkova D. V.¹, Tsoy U. A.¹,
Semenova A. V.², Yudina O. V.¹, Grineva E. N.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Pogosian Karina A.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: karina.a.pogosyan@gmail.com

Received 04 April 2023; accepted 02 May 2023.

ABSTRACT

Background. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder characterized by autonomous production of parathyroid hormone (PTH). Currently, parathyroidectomy (PTX) is considered the main method of PHPT treatment. Its outcome is largely depended on precise preoperative localization of the parathyroid adenoma. Traditional visualization techniques include ultrasound (US), scintigraphy and computed tomography (CT), each of which has its own limitations. In order to improve visualization results positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with ¹¹C-methionine is used. **Objective.** To compare the sensitivity and specificity of ¹¹C-methionine PET/CT with those of conventional imaging techniques for parathyroid adenomas localization. **Design and methods.** The data of 91 patients diagnosed with PHPT was analyzed. Ultrasound, scintigraphy with ^{99m}Tc-sestamib-

^{99m}Tc -pertechnetate and CT were performed in 91, 56, and 86 patients, respectively. Since 2020, ^{11}C -methionine PET/CT has been used as the final diagnostic method in 45 patients. Histology results were used as the benchmark in order to evaluate the diagnostic accuracy of the studied methods. **Results.** Histological examination confirmed parathyroid adenoma/hyperplasia in all patients. Multiple adenomas/hyperplasia were found in 5 cases. Ectopic adenomas were detected in 19 patients. The sensitivity of PET/CT with ^{11}C -methionine was 98 %, CT, scintigraphy and ultrasound — 75 %, 79 %, 67 %, respectively. Specificity — 93 %, 73 %, 75 %, 70 %, respectively. **Conclusion.** ^{11}C -methionine PET/CT showed higher sensitivity and specificity than traditional methods.

Key words: ^{11}C -methionine, computed tomography, PET/CT, primary hyperparathyroidism, scintigraphy, ultrasound.

For citation: Pogosian KA, Karonova TL, Ryzhkova DV, Tsoy UA, Semenova AV, Yudina OV, Grineva EN. ^{11}C -methionine PET/CT use in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. Russian Journal for Personalized Medicine 2023;3(3):108-117. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-108-117.

Список сокращений: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, МЭН — множественная эндокринная неоплазия, ОЩЖ — околощитовидная железа, ПГПТ — первичный гиперпаратиреоз, ПТГ — паратиреоидный гормон, ПТЭ — паратиреоидэктомия, ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, РФП — радиофармацевтический препарат, УЗИ — ультразвуковое исследование.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой причиной первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ) является одиночная аденома околощитовидной железы (ОЩЖ) [1]. Единственным радикальным методом лечения ПГПТ является паратиреоидэктомия (ПТЭ). В большинстве случаев (80–90 %) причиной заболевания является одиночная аденома ОЩЖ, поэтому хирургическое вмешательство, как правило, приводит к нормализации уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) и кальция крови [1]. Однако в 10–20 % причинами ПГПТ могут быть эктопические или множественные аденомы ОЩЖ (более характерные для синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН)). В этих случаях применение традиционных визуализирующих методов не всегда позволяет выявить все очаги автономной продукции ПТГ. Нередко для их поиска требуется проведение двусторонней ревизии шеи [2].

Традиционно применяемые методы топической диагностики аденом ОЩЖ включают ультразвуко-

вое исследование (УЗИ), скинтиграфию с ^{99m}Tc -сестамиби/ ^{99m}Tc -пертехнетатом и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), однако каждый из них имеет свои ограничения, особенно в случае эктопированных или множественных аденом ОЩЖ [2]. УЗИ применяется для визуализации аденом, расположенных на шее, но его диагностический потенциал не распространяется на эктопированные аденомы ОЩЖ, расположенные ретротрахеально, позади пищевода или в средостении [3]. Чувствительность УЗИ составляет около 76–87 %, и результат исследования в высокой степени зависит от опыта специалиста ультразвуковой диагностики [2]. Стоит отметить, что причинами ложноположительных результатов по данным УЗИ могут быть узлы щитовидной железы и лимфатические узлы шеи [4].

Использование скинтиграфии с ^{99m}Tc -сестамиби в топической диагностике ПГПТ связано с тем, что клетки аденом ОЩЖ содержат большое количество митохондрий и в связи с этим могут накапливать этот радиофармацевтический препарат (РФП) [5]. В случаях диагностики солитарных аденом ОЩЖ чувствительность метода составляет от 80 до 100 %, однако при поиске множественных аденом ОЩЖ этот показатель оказывается ниже [2]. При проведении скинтиграфии оценивают захват и степень вымывания РФП [5].

МСКТ с введением внутривенного контраста — метод, позволяющий визуализировать как типично расположенные, так и эктопированные аденомы ОЩЖ, в том числе в средостении [6]. Согласно не-

давнему обзору, чувствительность МСКТ составляет 46–87 % [3].

В последнее время большой интерес уделяется дополнительным способам топической диагностики ПГПТ, в том числе методу позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [2]. Преимуществом последнего является то, что он, сочетая в себе две модальности, одновременно предоставляет информацию как об анатомических, так и о функциональных особенностях исследуемых структур [7]. С целью диагностики ПГПТ при помощи ПЭТ/КТ используются несколько РФП, 11С-метионин является одним из них [8]. Метионин — это аминокислота, которая участвует в синтезе предшественников ПТГ и поэтому захватывается клетками аденом ОЩЖ [1, 9]. По данным литературы первое упоминание о применении ПЭТ/КТ с 11С-метионином в диагностике ПГПТ относится к 1994 году [10]. В настоящее время ПЭТ/КТ с 11С-метионином используют в случаях получения отрицательных или дискордантных результатов по данным традиционных методов топической диагностики [11–16].

Целью настоящего исследования было сравнить чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с 11С-метионином и традиционных методов топической диагностики аденом околощитовидных желез.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: ретроспективное, одноцентровое, когортное.

Были проанализированы данные историй болезни 91 пациента [51, 68], госпитализированного в эндокринологическое отделение Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова в 2020–2022 гг. с диагнозом ПГПТ.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия (№ 1906-22). При поступлении в клинику все пациенты давали письменное информированное согласие на обработку историй болезни.

Критериями включения в исследование были:

- пациенты, мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет с биохимически подтвержденным диагнозом ПГПТ (повышенный уровень ПТГ и гиперкальциемия или двукратное повышение уровня ПТГ и нормокальциемия, а также $25(\text{ОН})\text{D} > 30 \text{ нг/мл}$ и расчетная скорость клубочковой фильтрации $> 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) [17];

- наличие результатов как минимум двух методов топической диагностики ПГПТ, а именно: УЗИ органов шеи, скинтиграфии с $^{99\text{mTc}}$ -сестами-

би/ $^{99\text{mTc}}$ -пертехнетатом органов шеи и средостения, мультиспиральной компьютерной томографии органов шеи и средостения с внутривенным контрастированием, а также ПЭТ/КТ с 11С-метионином органов шеи и средостения;

- наличие результатов гистологического исследования послеоперационного материала удаленной аденомы ОЩЖ.

Лабораторная диагностика ПГПТ

Оценку уровня ПТГ крови проводили при помощи иммунохемилюминесцентного анализа (Architect i2000SR, Abbott Laboratories и Elycsys 2010, Roche-Diagnostics GmbH), референсный диапазон составил 15,0–65,0 пг/мл. Для определения уровней ионизированного и общего кальция сыворотки крови использовали автоанализатор Architect c8000 (Abbott Laboratories), референсный диапазон для ионизированного кальция был 1,11–1,32 ммоль/л и для общего кальция 2,15–2,65 ммоль/л.

Ультразвуковое исследование органов шеи

Всем пациентам было проведено УЗИ (на приборе для ультразвуковой диагностики Vivid 3, GE Healthcare, Marlborough, MA, USA) с использованием высокочастотного линейного датчика. За положительный результат принимали круглое или овальное гипоехогенное образование с четкими контурами, расположенное в проекции ОЩЖ.

Скintiграфия органов шеи и средостения с $^{99\text{mTc}}$ -сестамиби и $^{99\text{mTc}}$ -пертехнетатом

Скintiграфию проводили с использованием 2 РФП ($^{99\text{mTc}}$ -сестамиби и $^{99\text{mTc}}$ -пертехнетата) при помощи гамма-камеры (E.CAM, Siemens Medical Solutions, Эрланген, Германия). Сначала были получены планарные изображения после введения 70 МБк $^{99\text{mTc}}$ -пертехнетата. На следующий день вводили 700 МБк $^{99\text{mTc}}$ -сестамиби, через 10 минут получали ранние планарные изображения, через 2 часа получали отсроченные. Субтракционную обработку полученных изображений проводили с использованием программного обеспечения гамма-камеры: из раннего и отсроченного изображения с $^{99\text{mTc}}$ -сестамиби вычитали изображение с $^{99\text{mTc}}$ -пертехнетатом. Области повышенного захвата $^{99\text{mTc}}$ -сестамиби на отсроченных и субтракционных изображениях принимали за положительный результат.

Мультиспиральная компьютерная томография органов шеи и средостения

МСКТ с внутривенным контрастированием проводилась с использованием 128-срезового томогра-

фа (Philips Ingenuity CT, Cleveland, USA). Пациенты вводили 100 мл йодсодержащего контрастного вещества (300 мг I/мл) со скоростью 4,5 мл в секунду через периферический катетер, предварительно установленный в правую локтевую вену. Исследование проводилось от уровня нижней челюсти до уровня бифуркации трахеи. Изображения артериальной и отсроченной фаз получали через 25 и 80 секунд после начала введения контраста. Аксиальные изображения толщиной 1 мм были реконструированы с использованием алгоритма итерационной реконструкции (IMR, Philips). Для интерпретации результатов МСКТ использовалось программное обеспечение (Philips IntelliSpace, версия 6.0, для томографа Philips Medical Systems), которое позволяет просматривать КТ-изображения в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях, а также реконструировать 3D-изображения. По результатам МСКТ оценивали размеры аденом ОЦЖ, КТ-плотность (в нативной, артериальной и венозной фазах). Положительный результат был интерпретирован в соответствии с рекомендуемыми Hoang и соавторами алгоритмами [18, 19].

За отрицательный результат (лимфатические узлы) принимали образования круглой или овальной формы с КТ-плотностью, соответствующей мягким тканям, и усилением накопления контраста в течение 90 секунд (соответствует отсроченной фазе).

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с ¹¹C-метионином

ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином проводилась с использованием аппарата Discovery 710 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, США). Сканирование проводили через 10 минут после внутривенного введения 350–600 МБк ¹¹C-метионина. ПЭТ/КТ-изображения получали от уровня основания черепа до уровня диафрагмы. Сначала выполнялась низкодозовая МСКТ, затем проводили ПЭТ-сканирование. Завершающим этапом было выполнение МСКТ с контрастным усилением, изображения получали в нативной, артериальной, венозной и отсроченной фазах. Отсроченное сканирование проводилось через 80 секунд после введения контраста. За положительный результат ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином принимали очаг с высоким уровнем поглощения ¹¹C-метионина с наличием или без типичных КТ-характеристик аденом ОЦЖ.

Паратиреоидэктомия

Всем пациентам ПТЭ была выполнена в хирургическом отделении НМИЦ им. В. А. Алмазова. Показаниями к проведению ПТЭ были: манифестный

ПГПТ, возраст младше 50 лет, повышение уровня альбумин-скорректированного кальция в сыворотке крови на 0,25 ммоль/л выше верхней границы референсного диапазона, суточная кальциурия более 10 ммоль/сут, скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м². При одиночной аденоме ОЦЖ выполняли селективную ПТЭ с интраоперационной оценкой уровня ПТГ. Двустороннюю ревизию шеи выполняли при наличии 2 ипсилатеральных аденом ОЦЖ или в случае отсутствия визуализации ОЦЖ на этапе предоперационной топической диагностики. Операция считалась успешной при наличии интраоперационного снижения уровня ПТГ крови до референсных значений или при снижении уровня ПТГ более чем на 50 % от исходных значений [2].

Гистологическое исследование

Было выполнено гистологическое исследование удаленного материала. Результаты гистологического исследования были использованы в качестве эталона для оценки диагностических возможностей каждого из методов визуализации аденом ОЦЖ. Если по данным гистологического исследования обнаруживали аденому/гиперплазию ОЦЖ, то результат считали истинно положительным в случае положительного результата визуализации и ложноотрицательными — в случае отрицательного. Если по результатам гистологического исследования удаленного материала не было обнаружено аденомы/гиперплазии ОЦЖ, то удаленные образования принимались за ложноположительный или истинно отрицательный результат в зависимости от данных визуализации.

У всех пациентов после ПТЭ наблюдалось снижение уровня интраоперационного ПТГ менее 65,0 пг/мл или на 50 % от исходного значения, а также развитие нормокальциемии в послеоперационном периоде.

Статистический анализ

Для статистического анализа полученных данных было использовано программное обеспечение программ STATISTICA 10 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). В связи с распределением всех показателей отличных от нормального были использованы непараметрические критерии, а характеристики выделяемых подгрупп по непрерывным показателям описывались с помощью медиан (Me) и квартилей (25; 75). Для парных сравнений количественных показателей использовался U-критерий Манна-Уитни. Дискретные показатели сравнивались с помощью критерия хи-квадрат (для бинарных показателей применен точный критерий Фишера). Уровень зна-

чимости считался статистически достоверным при $p < 0,05$. Для оценки показателей диагностической точности использовались следующие формулы чувствительности и специфичности. Значению чувствительности соответствовало частное истинно положительных результатов и суммы истинно положительных и ложно отрицательных результатов. Специфичности соответствовало частное истинно отрицательных результатов и суммы истинно отрицательных и ложно положительных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование был включен 91 больной, медиана возраста составила 59 (51; 68) лет. Большинство пациентов с ПГПТ были женщины (88 %). Лабораторные и демографические характеристики пациентов с ПГПТ представлены в таблице 1. Клинические проявления ПГПТ включали поражения костей (патологические переломы, фиброзно-ки-

стозный остит), почек (нефролитиаз, нефрокальциноз) и желудочно-кишечного тракта (эрозивный гастрит, эрозивный рефлюкс-эзофагит, язвенная болезнь желудка, желчнокаменная болезнь). Всем пациентам была выполнена ПТЭ, после которой наблюдалось адекватное снижение уровня ПТГ (до референсных значений, или более чем на 50 % от исходного уровня). По данным гистологического исследования у всех больных было подтверждено удаление аденомы/гиперплазии ОЩЖ. Всего было удалено 98 аденом/гиперплазий ОЩЖ. В подавляющем большинстве случаев имела место одиночная аденома (84 аденомы; 86 %). Множественные аденомы (парные) были выявлены у 2 больных. Гиперплазии — у 5 больных. Девятнадцать аденом были эктопированными. Было отмечено, что медиана объема эктопированных аденом была значительно выше, чем типично расположенных (2,45 и 0,54 см³ соответственно, $p < 0,001$). Дополнительно, для эктопированных аденом был характерен значительно

Таблица 1. Общая характеристика больных первичным гиперпаратиреозом

Показатель	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Возраст, лет	58,7	51,0	68,0
Вес, кг	73,5	62,0	84,0
Рост, см	163,3	159,0	166,0
Индекс массы тела, кг/м ²	27	25	30
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,5	1,4	1,6
Кальций общий, ммоль/л	3,1	2,8	3,1
Суточная кальциурия, ммоль/сут	7,1	4,2	9,0
Фосфор, ммоль/л	0,9	0,8	1,1
ПТГ, пг/мл	237,9	105,3	264,2
25(ОН)D, нг/мл	29,4	16,4	37,2
Кальций ионизированный после ПТЭ, ммоль/л	1,3	1,2	1,4
Кальций общий после ПТЭ, ммоль/л	2,4	2,3	2,4
Интраоперационный ПТГ, пг/мл	28,0	10,3	38,0
СКФ*, мл/мин/1,73 м ²	83,1	65,0	100,0
Т-критерий $L_1 - L_{IV}$, SD	-1,5	-2,7	-0,3
Т-критерий Neck, SD	-1,9	-2,5	-1,3
Т-критерий Radius 33%, SD	-2,4	-3,3	-1,7

Примечание: *рассчитано по формуле СКД-EPI. ПТГ — паратиреоидный гормон, 25(ОН)D — 25-гидроксивитамин D; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ПТЭ — паратиреоидэктомия.

более высокий ($p = 0,003$) уровень кальция общего сыворотки крови ($3,09$ ммоль/л) по сравнению с типично расположенными аденомами ($2,85$ ммоль/л). Медиана объема множественных аденом/гиперплазий была значительно ниже, чем одиночных ($0,24$ и $0,77$ см³ соответственно, $p = 0,03$).

Диагностические характеристики всех методов представлены в таблице 2.

УЗИ органов шеи было выполнено всем больным. Чувствительность и специфичность УЗИ составили 67% (95% ДИ: от 56% до 76%) и 70% (95% ДИ: от 57% до 81%) соответственно. Было отмечено, что в случае эктопированных аденом значимо чаще ($p < 0,001$) УЗИ показывало ложноотрицательный результат ($15/19$, 79%), чем среди типично расположенных аденом ($17/79$, 22%).

МСКТ была выполнена 86 больным. Чувствительность и специфичность этого метода составили 75% (95% ДИ: 65% до 82%) и 73% (95% ДИ: от 59% до 84%) соответственно. При статистическом анализе было отмечено, что КТ объем эктопических аденом, не выявленных по результатам УЗИ,

был значимо больше, чем обнаруженных с помощью УЗИ эктопических аденом ($1,41$ см³ и $0,56$ см³ соответственно, $p = 0,004$).

Субтракционную сцинтиграфию с 99mTc -сестамиби и 99mTc -пертехнетатом выполнили 56 пациентам. Чувствительность и специфичность субтракционной сцинтиграфии составили 79% (95% ДИ: от 67% до 88%) и 75% (95% ДИ: от 55% до 89%) соответственно.

ПЭТ/КТ с 11C -метионином была выполнена 45 пациентам. Были получены следующие результаты: чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ составила 98% (95% ДИ: от 88% до 100%) и 93% (95% ДИ: от 79% до 98%) соответственно. У 4 из 45 больных имело место множественное поражение ОЩЖ: в 2 случаях парные аденомы и в 2 случаях — парные гиперплазии. Все они были обнаружены по результатам ПЭТ/КТ с 11C -метионином на этапе предоперационной топической диагностики (рис. 1). На рисунке 1 продемонстрированы результаты ПЭТ/КТ с 11C -метионином у пациентки с парной аденомой ОЩЖ.

Таблица 2. Диагностическая точность методов

Показатель	ПЭТ/КТ	МСКТ	Сцинтиграфия	УЗИ
Чувствительность, %	97,9	74,7	79,3	66,6
Специфичность, %	92,6	73,2	75,0	70,3
Диагностическая точность, %	95,5	74,2	78,0	68,1
Положительная прогностическая ценность, %	94,0	84,2	87,7	77,1
Отрицательная прогностическая ценность, %	97,4	60,3	61,7	58,4

Примечание: УЗИ — ультразвуковое исследование, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; ПЭТ/КТ — позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией.

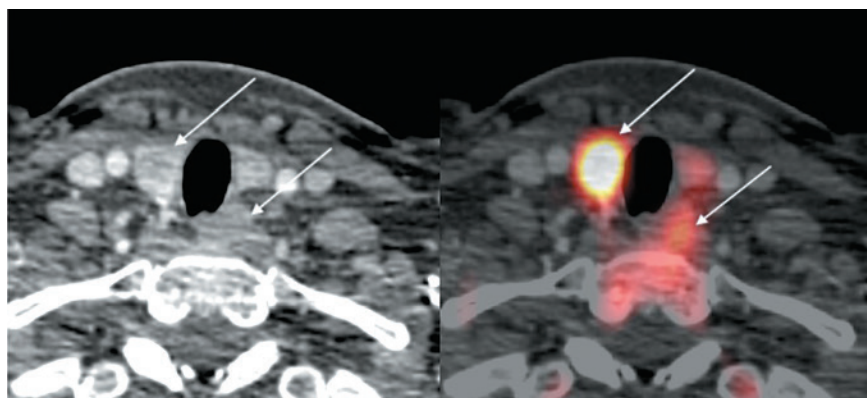


Рис. 1. Парные аденомы ОЩЖ, обнаруженные по результатам ПЭТ/КТ с 11C -холином

Отдельно была сформирована группа больных ($n = 19$), каждому из которых были выполнены все визуализирующие исследования. В этой группе была отдельно оценена диагностическая точность каждого метода. УЗИ, субтракционная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -сестамиби/ ^{99m}Tc -пертехнетатом, МСКТ и ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином продемонстрировали следующие значения чувствительности 60 %, 75 %, 75 %, 100 % и специфичности 62 %, 71 %, 71 %, 90 % соответственно.

В настоящее время в рамках топической ПГПТ используются комбинации из нескольких методов, сочетание УЗИ и сцинтиграфии является золотым стандартом в клинической практике. Была проведена оценка диагностической точности комбинации различных методов. Так, совместное применение УЗИ со сцинтиграфией или МСКТ показало значение чувствительности 80 % и 85 % соответственно и специфичности 90 % и 86 % соответственно. Чувствительность и специфичность при сочетанном использовании и УЗИ, и сцинтиграфии, и МСКТ составили 90 % и 95 % соответственно. Кроме того, стоит отметить, что эффективная доза облучения при проведении ПЭТ/КТ ^{11}C -метионин составляет 14,1 мЗв, что примерно в два раза меньше, чем при совместном использовании МСКТ и субтракционной сцинтиграфии (16 и 13,44 мЗв соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином имеет потенциал для того, чтобы занять значимое место в топической диагностике ПГПТ. Данный метод сочетает в себе две модальности: отражает как функциональную активность, так и анатомические особенности, что является его главным преимуществом по отношению к традиционным. Таким образом, можно заменить сочетанное использование МСКТ и сцинтиграфии с ^{99m}Tc -сестамиби/ ^{99m}Tc -пертехнетатом одним методом — ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином.

В данном исследовании была оценена диагностическая точность ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином, МСКТ, субтракционной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -сестамиби/ ^{99m}Tc -пертехнетатом и УЗИ у больных ПГПТ.

При анализе литературы было найдено несколько исследований, посвященных сходной проблематике. По данным ретроспективного исследования, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином при перерасчете на больного составила 91,7 % (11/12), при перерасчете на образование — 73,3 % (11/15) [12]. В еще одном ретроспективном исследовании авторы оценивали диагностические возможности ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином при обследовании 28

больных ПГПТ с ранее полученными отрицательными результатами визуализации. Всем больным была выполнена ПТЭ, чувствительность ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином составила 72 % [1]. По данным последнего аналогичного исследования чувствительность, специфичность и диагностическая точность ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином составили 79 %, 75 % и 79 % соответственно [14]. В данное исследование было включено 38 больных ПГПТ с отрицательными или сомнительными результатами УЗИ или сцинтиграфии. В качестве завершающего этапа визуализации у всех пациентов была использована ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином, после чего выполнялась ПТЭ [14]. Таким образом, по данным литературы, значения чувствительности ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином расположены в диапазоне от 71,4 % до 91,7 %, специфичности — от 50 % до 75 % соответственно [1, 11–16]. Полученные в нашем исследовании значения чувствительности и специфичности оказались выше и составили 98 % и 93 % соответственно. Различия между показателями диагностической точности могут быть связаны с ограничениями дизайна исследований. Так, во многих работах результаты гистологического исследования не были использованы в качестве референса [11, 12, 15], а также количество включенных больных с выполненной ПЭТ/КТ было небольшим [12, 13, 15]. Кроме этого, по данным литературы, ранее не проводились исследования, в рамках которых каждому пациенту выполнялись все традиционные визуализирующие методы и ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином. В рамках нашего исследования удалось сформировать такую группу больных ($n = 19$). Значения чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином, МСКТ, сцинтиграфии, УЗИ (98 %, 75 %, 79 %, 67 % и 93 %, 73 %, 75 %, 70 % соответственно), полученные на основании анализа результатов визуализации в этой группе, оказались сопоставимы со значениями чувствительности и специфичности, в том числе для ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином, рассчитанными для общей группы (100 %, 75 %, 75 %, 62 % и 90 %, 71 %, 71 %, 62 % соответственно), что подтверждает достоверность последних.

Таким образом, результаты нашего исследования показали наличие преимуществ ПЭТ/КТ с ^{11}C -метионином по сравнению с традиционными методами топической диагностики ПГПТ, этот метод позволяет обнаружить аденомы ОЩЖ, которые не выявляются по данным традиционных. Это может быть связано с тем, что, во-первых, разрешающая способность ПЭТ превосходит аналогичный показатель других радионуклидных методов (сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной ком-

пьютерной томографии) [8], во-вторых, сочетание ПЭТ с КТ позволяет оценивать как анатомические особенности, так и функциональную активность.

Кроме того, лучевая нагрузка при совместном использовании субтракционной сцинтиграфии и МСКТ в 2 раза выше, чем при проведении ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином. Таким образом, замена сцинтиграфии и МСКТ на ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином приводит не только к уменьшению количества проводимых исследований, но и к снижению лучевой нагрузки.

Фактором, ограничивающим широкое использование ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином в клинической практике, является то, что ¹¹C-метионин имеет короткий период полураспада, и, в связи с этим, для его синтеза необходимо наличие в ПЭТ-центре циклотрона, что пока остается малодоступным.

К недостаткам можно отнести ретроспективный характер исследования, небольшое количество больных, кому выполнялись все методы топической диагностики ПГПТ. Для уточнения истинных значений чувствительности и специфичности необходимо проведение проспективных исследований с использованием всех визуализирующих методик, результаты которых будут оцениваться на основании заключений гистологического анализа.

В настоящее время ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином остается дополнительным методом визуализации.

ВЫВОДЫ

Наше исследование показало, что ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином имеет более высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с традиционными методами (УЗИ, МСКТ, сцинтиграфия), а также по сравнению с золотым стандартом топической диагностики ПГПТ (сочетание сцинтиграфии и УЗИ). Кроме этого, данный метод исследования позволяет сократить сроки обследования пациента и уменьшить лучевую нагрузку. Вместе с тем, фактором, ограничивающим широкое применение этого метода, является необходимость наличия высокотехнологичного оборудования для синтеза РФП. Однако в сложных диагностических случаях проведение ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином может быть рекомендовано в центрах компетенций для визуализации негативных, по данным других исследований, аденом ОЩЖ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301). / The work was supported financially by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement No. 075-15-2022-301).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Noltse ME, Coester AM, van der Horst-Schrivers ANA, et al. Localization of parathyroid adenomas using (11)C-methionine pet after prior inconclusive imaging. *Langenbecks Arch Surg* 2017;402:1109–17.
2. Walker MD, Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA); 2021 [updated 2021 Apr 19, cited 2022 Mar 28]. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278923/>
3. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2017;28:1–19.
4. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, et al. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012;19:577–83.
5. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:902–12.
6. Noureldine SI, Aygun N, Walden MJ, et al. Multiphase computed tomography for localization of parathyroid disease in patients with primary hyperparathyroidism: How many phases do we really need? *Surgery* 2014;156:1300–6; discussion 1306–7.
7. Yeh R, Tay YD, Tabacco G, et al. Diagnostic Performance of 4D CT and Sestamibi SPECT/CT in Localizing Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *Radiology* 2019;291:469–76.
8. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, et al. (18)F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with (99m)Tc-MIBI or (99m)Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1762–71.
9. Habener JF, Maunus R, Dee PC, Potts JT Jr. Early events in the cellular formation of parathyroid hormone. *J Cell Biol* 1980;85:292–8.
10. Hellman P, Ahlström H, Bergström M, et al. Positron emission tomography with ¹¹C-methionine in hyperparathyroidism. *Surgery* 1994;116:974–81.
11. Beggs AD, Hain SF. Localization of parathyroid adenomas using ¹¹C-methionine positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2005;26:133–6.

12. Braeuning U, Pfannenbergs C, Gallwitz B, et al. 11C-methionine PET/CT after inconclusive 99mTc- MIBI-SPECT/CT for localisation of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Nuklearmedizin* 2015;54:26–30.

13. Mallikarjuna VJ, Mathew V, Ayyar V, et al. Five-year Retrospective Study on Primary Hyperparathyroidism in South India: Emerging Roles of Minimally Invasive Parathyroidectomy and Preoperative Localization with Methionine Positron Emission Tomography-Computed Tomography Scan. *Indian J Endocrinol Metab* 2018;22:355–61.

14. Maccora D, Caldarella C, Calcagni ML. (11)C-Methionine PET/CT in patients with primary hyperparathyroidism and inconclusive pre-operative imaging work-up: diagnostic accuracy and role of semi-quantitative analysis. *Ann Nucl Med* 2021;35:469–78.

15. Chun IK, Cheon GJ, Paeng JC, et al. Detection and Characterization of Parathyroid Adenoma/Hyperplasia for Preoperative Localization: Comparison Between (11)C-Methionine PET/CT and (99m)Tc-Sestamibi Scintigraphy. *Nucl Med Mol Imaging* 2013;47:166–72.

16. Tang BN, Moreno-Reyes R, Blocklet D, et al. Accurate pre-operative localization of pathological parathyroid glands using 11C-methionine PET/CT. *Contrast Media Mol Imaging* 2008;3:157–63.

17. Mokrysheva NG, Eremkina AK, Mirnaya SS, et al. The clinical practice guidelines for primary hyperparathyroidism, short version. *Probl Endokrinol (Mosk)* 2021;67:94–124. In Russian [Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С. и др. Клинические рекомендации по первичному гиперпаратиреозу, краткая версия. Проблемы Эндокринологии. 2021;67(4):94–124].

18. Hoang JK, Sung WK, Bahl M, Phillips CD. How to perform parathyroid 4D CT: tips and traps for technique and interpretation. *Radiology* 2014;270:15–24.

19. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in Parathyroid Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2018;26:151–66.

Информация об авторах:

Погосян Карина Александровна, младший научный сотрудник НИЛ нейроэндокринных опухолей НИЦ персонализированной онкологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заведующий НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цой Ульяна Александровна, к.м.н., заведующий НИЛ нейроэндокринных опухолей НИЦ персонализированной онкологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Семенова Алиса Николаевна, ординатор 1 года по специальности «эндокринология», ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России;

Юдина Ольга Васильевна, к.м.н., доцент кафедры ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Pogosian Karina A., MD, junior researcher of the Laboratory of Neuroendocrine Tumors in the Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Karonova Tatiana L., MD, DSc, Head of New Coronavirus Infection and Postcovid Syndrome Laboratory of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, chief researcher of Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre;

Ryzhkova Daria V., MD, DSc, professor, Head of Department of Nuclear Medicine and Radiation Technology, Almazov National Medical Research Centre;

Tsoy Uliana A., MD, PhD, Head of the Laboratory of Neuroendocrine Tumors in the Research Centre of Personalized Oncology, Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Semenova Alisa N., resident, Military Medical Academy;

Olga V. Yudina, MD, PhD, Associate Professor, Department of the Nuclear Medicine and Radiation Technology, Almazov National Medical Research Centre;

Grineva Elena N., MD, DSc, professor, Director of the Institute of endocrinology, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.132-004.8

МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ 1

**Успенский В. Е., Сапранков В. Л., Мазин В. И., Филиппов А. А.,
Боярская Н. В., Малашичева А. Б., Моисеева О. М.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Успенский Владимир Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия,
197341.
E-mail: v.e.uspenskiy@gmail.com

Статья поступила в редакцию 05.04.2023
и принята к печати 20.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Аневризма и расслоение грудной аорты, невзирая на относительно невысокую распространенность в сравнении с клапанными пороками и ишемической болезнью сердца, являются потенциально фатальными заболеваниями и представляют собой серьезные проблемы здравоохранения. Показания к хирургическому лечению большинства заболеваний грудной аорты устанавливаются преимущественно на основании максимального диаметра аорты в той или иной зоне. В качестве дополнительных факторов риска ассоциированных с аортой осложнений, влияющих на «ужесточение» показаний и снижение «порогового» значения диаметра аорты, рассматриваются врожденные дисплазии соединительной ткани, аномалии грудной аорты (например, коарктация аорты), семейный анамнез аневризм, расслоений аорты и внезапных смертей. Вместе с тем у определенной доли пациентов с аортопатиями расслоения и разрывы аорты развиваются при нормальном или близком к нормальному диаметру грудной аорты в том или ином отделе. На развитие заболеваний аорты и осложнений влияет множество факторов, и оценка вклада в этиологию и патогенез каждого из них непростая. Машинное обучение и математическое моделирование с использованием искусственного интеллекта — активно развивающееся направление компьютерных наук, которое находит применение и в медицине, в частности, в изучении, диагностике и лечении аневризм и расслоений грудной аорты. В статье рассмотрены современные методы анализа данных, прогнозирования развития аневризм и расслоений грудной аорты, планирования лечения заболеваний грудной аорты и предсказания осложнений с помощью машинного обучения и искусственного интеллекта.

Ключевые слова: аневризма грудной аорты, заболевания аорты, искусственный интеллект, компьютеры, распространенность, расслоение аорты, факторы риска.

Для цитирования: Успенский В.Е., Сапранков В.Л., Мазин В.И., Филиппов А.А., Боярская Н.В., Малашичева А.Б., Моисеева О.М. Машинное обучение и искусственный интеллект в прогнозировании, диагностике и лечении заболеваний грудной аорты (обзор литературы). Часть 1. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):118-131. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-118-131.

MACHINE LEARNING AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE PREDICTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THORACIC AORTIC DISEASES (LITERATURE REVIEW). PART 1

Uspenskiy V. E., Saprankov V. L., Mazin V. I., Filippov A. A., Boyarskaya N. V., Malashicheva A. B., Moiseeva O. M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Uspenskiy Vladimir E.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: v.e.uspenskiy@gmail.com

Received 05 April 2023; accepted 20 April 2023.

ABSTRACT

Despite their relatively low prevalence compared to cardiac valve lesions and coronary heart disease, thoracic aortic aneurysm and dissection are potentially fatal and represent serious public health problems. The indications for surgical treatment in most thoracic aortic diseases are predominantly based on the maximum aortic diameter in a particular area. Congenital connective tissue disorder, thoracic aortic anomalies (e.g., coarctation), family history of aneurysms, aortic dissections, and sudden deaths are considered as additional risk factors of aortic-related complications influencing the “stricter” indications and lowering the “threshold” aortic diameter. At the same time, a certain proportion of patients with aortic diseases develop aortic dissection and rupture in normal or near-normal thoracic aortic diameter in certain section. Many factors influence the development of aortic diseases and complications, and assessing the contribution to the aetiology and pathogenesis of each factor is difficult. Machine learning and mathematical modeling using artificial intelligence is an actively developing area of computer science, which also finds application in medicine, in particular in the study, diagnosis, and treatment of thoracic aortic aneurysms and dissections. This article discusses

modern methods of data analysis, prediction of thoracic aortic aneurysms and dissections, treatment planning in thoracic aortic diseases, and prediction of complications using machine learning and artificial intelligence.

Key words: aortic aneurysm, aortic diseases, aortic dissection, artificial intelligence, computers, prevalence, risk factors, thoracic.

For citation: Uspenskiy VE, Saprankov VL, Mazin VI, Filippov AA, Boyarskaya NV, Malashicheva AB, Moiseeva OM. Machine learning and artificial intelligence in the prediction, diagnosis and treatment of thoracic aortic diseases (literature review). Part 1. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):118-131. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-118-131.

Список сокращений: АК — аортальный клапан, ВА — восходящая аорта, ДАК — двустворчатый аортальный клапан, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РКТА — рентгеновская компьютерно-томографическая ангиография, DICOM — Digital Imaging and Communications in Medicine (цифровая визуализация и коммуникации в медицине).

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аневризм грудной аорты в среднем составляет 5–10 случаев на 100 000 населения в год с тенденцией к дальнейшему росту. Такая прогрессия обусловлена ростом продолжительности жизни, а также распространением визуализирующих методов исследований с одновременным повышением их чувствительности и специфичности [1–3]. Зачастую естественной последовательностью развития несемейной несиндромной (спорадической) аортопатии является первоначальное формирование патологического расширения грудной аорты, которое постепенно прогрессирует. В определенный момент в стенке аорты возникает макроскопический дефект — происходит нарушение ее целостности в виде расслоения, интрамуральной гематомы, разрыва с кровотечением в прилегающую область, в большинстве случаев являющихся смертельными. Во многих случаях острый аортальный синдром развивается без какой-либо предшествующей симптоматики. При остром расслоении восходящей аорты (ВА) смертность без лечения составляет 1–2 % в течение каждого часа с момента манифестации острого аортального синдрома, а госпитальная летальность при консерва-

тивной терапии составляет 25–27 % [4, 5]. Главной целью лечения является предотвращение фатального исхода путем «открытого» хирургического протезирования либо транскатетерной изоляции аневризмы грудной аорты. Хирургическое лечение заболеваний грудной аорты отличается сложностью, травматичностью и высоким риском периоперационных осложнений, и в экстренной ситуации вмешательства при остром аортальном синдроме по сравнению с плановым хирургическим лечением эти рискикратно выше [6]. Таким образом, актуальным является поиск предикторов осложнений (расслоения, разрыва) аневризмы грудной аорты, раннее выявление и возможное устранение факторов, способствующих патологическому расширению аорты, совершенствование клапаносохраняющей, транскатетерной и гибридной хирургии грудной аорты, и для решения этих задач многообещающим представляется использование методов машинного обучения.

ЧАСТЬ 1. СБОР И ОБРАБОТКА БИОМЕДИЦИНСКИХ ДАННЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Предикторы аневризмы грудной аорты и ее осложнений

Этиология аневризмы грудной аорты характеризуется множеством предрасполагающих факторов, действующих в различных комбинациях. Основными этиологическими факторами аневризм грудной аорты и предикторами осложнений являются артериальная гипертензия, соединительнотканная дисплазия (синдром Марфана, Элерса-Данло, Лойе-

са-Дитца и др.), врожденные аномалии аортального клапана (АК), такие как двустворчатый (ДАК), многостворчатый или четырехстворчатый АК. К группе более редких причин заболеваний грудной аорты относятся атеросклероз, воспалительные и инфекционные процессы (например, при сифилитическом, грибковом или аутоиммунном поражении), посттравматические (включая ятрогенные) аневризмы и расслоения аорты [7–11]. Хотя сам по себе ДАК рассматривается как одно из состояний, ассоциированных с патологическим расширением грудной аорты, согласно рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний грудной аорты Европейского кардиологического общества (ESC — European Society of Cardiology) 2014 года и Американского колледжа кардиологии (ACC — American College of Cardiology)/Американской ассоциации сердца (AHA — American Heart Association) 2022 года, в отсутствие дополнительных условий, повышающих риск расслоения и разрыва аорты (факторов риска), пороговые значения максимальных диаметров восходящей аорты для принятия решения о хирургическом вмешательстве одинаковы для пациентов с двустворчатым и трехстворчатым АК, то есть де-факто ДАК сам по себе не является фактором риска осложнений, ассоциированных с грудной аортой [12–14]. Основным признаком, влияющим на вероятность расслоения или разрыва грудной аорты и определяющим показания к хирургическому лечению, является максимальный диаметр грудной аорты. Так, согласно исследованиям группы из Йельского университета, больший диаметр грудной аорты ассоциирован с более высоким риском естественных осложнений (разрыва, расслоения аорты и последующих неблагоприятных событий) при отсутствии хирургического лечения [7, 15, 16]. Дополнительными факторами риска осложнений, снижающими пороговые для принятия решения об операции значения максимального диаметра аорты, являются семейный анамнез аневризм, расслоений аорты, внезапной смерти, личный анамнез расслоений любой артерии, скорость расширения аорты в интересующей зоне 3 и более мм за 1 год, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая аортальная и/или митральная регургитация, коарктация аорты [17–19]. Вместе с тем сам по себе диаметр грудной аорты не всегда линейно связан с риском ее расслоения и разрыва, и у многих пациентов с уже имеющимся расслоением ВА диаметр последней не превышает пороговых для принятия решения о хирургическом вмешательстве (55 мм для большинства пациентов). Так, в выборке из 591 пациента с острым расслоением ВА, включенных в исследование Международного регистра острых

расслоений аорты (IRAD — International Registry of Acute Aortic Dissection) в период между 1996 и 2005 гг., средний диаметр ВА составил 53 см — уже после развития расслоения. 349 (59 %) пациентов имели максимальный размер ВА менее 55 мм, у 229 (40 %) — диаметр ВА составил менее 50 мм, а около половины больных, имевших после расслоения диаметр ВА менее 40 мм, вовсе не имели общеизвестных факторов риска аортопатий (артериальная гипертензия, соединительнотканная дисплазия, ДАК) [20]. В ряде других исследований также было показано, что у 60–70 % пациентов с расслоением ВА уже после развития острого аортального синдрома максимальный диаметр аорты не превышал 50 мм, то есть до расслоения ее диаметр был существенно меньше, возможно, близко к нормальному [21–23]. Остается неясным «удельный вес» каждого фактора риска в процессе возникновения и прогрессирования аортопатии у отдельно взятого пациента вследствие большого числа потенциальных факторов риска и различного вклада каждого из них в каждом конкретном случае. Кроме того, существует вероятность наличия «неучтенных» факторов риска, на первый взгляд, не играющих значимую роль в возникновении аневризмы или расслоения аорты, но влияние которых на развитие аортопатии у определенного пациента может быть определяющим. Привлекательной целью, которая до сих пор в полной мере не реализована, является пациент-ориентированное прогнозирование развития аневризм, расслоений, разрывов грудной аорты и планирование лечения этой группы заболеваний с помощью методов машинного обучения, в том числе с использованием искусственного интеллекта.

Данные, которые мы собираем

Обязательным исходным этапом анализа информации является ее сбор для занесения в базу данных и последующего анализа. Применительно к заболеваниям грудной аорты данные, используемые в повседневной клинической практике, чаще всего представляют собой результаты визуализирующих исследований, характеризующих аортопатию: данные рентгеновской компьютерно-томографической ангиографии (РКТА), магнитно-резонансной томографии (МРТ), эхокардиографии (ЭхоКГ), позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) с введением того или иного радиофармпрепарата (табл. 1) [14]. Реже, в основном при исследованиях со специальными задачами, объектами анализа становятся уровни биомаркеров, результаты сложных инструментальных методов (например, фотоплетизмографии или вызванных двигательных потенциалов) [24, 25].

Таблица 1. Диагностическая эффективность методов визуализации аорты различной модальности (адаптировано из Isselbacher E. M. и др., 2022) [14]

Параметр	РКТА	МРТ	ТТ-ЭхоКГ	ЧП-ЭхоКГ	УЗИ
Доступность	+++	++	+++	++	+++
Мобильность	-	-	+++	+++	+++
Скорость получения изображений	+++	+	++	++	++
Пространственное разрешение	+++	++	++	+++	++
Временное разрешение	+	++	+++	+++	+++
Получение трехмерных данных	+++	++	+	+	+
Оценка ветвей дуги аорты	+++	+++	++	+	НП
Оценка функции клапанов и желудочков	+	++	+++	+++	НП

Примечания: МРТ — магнитно-резонансная томография; НП — неприменимо; РКТА — рентгеновская компьютерно-томографическая ангиография, ТТ-ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография; ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография; УЗИ — ультразвуковое исследование брюшной полости; +++ — отличный результат; ++ — хороший результат; + — плохой результат; - — невозможно.

В то время как результаты лабораторных исследований, как правило, представляют собой «простые» числовые показатели, собираемые продукты визуализации (медицинские изображения) зачастую имеют существенно более сложную структуру и сохраняются в формате DICOM — Digital Imaging and Communications in Medicine (цифровая визуализация и коммуникации в медицине). Стандарт DICOM относится к области медицинской информатики и обмену цифровой информацией между устройствами медицинской визуализации и другими системами [26]. Он был разработан с акцентом на диагностическую медицинскую визуализацию, применяемую в кардиологии, неврологии, онкологии, офтальмологии и смежных дисциплинах, а также с учетом методов лечения, основанных на получении изображений, включая такие, как интервенционная кардиология, ряд областей сердечно-сосудистой хирургии, нейрохирургия, рентгенотерапия. Этот стандарт используется преимущественно для хранения и передачи медицинских изображений, позволяя объединять в одну сеть устройства для медицинской визуализации (компьютерные томографы, аппараты для проведения ЭхоКГ, цифровые рентгеновские аппараты и ангиографы), серверы, рабочие станции, сетевое оборудование и системы архивирования и передачи изображений (PACS — Picture Archiving and Communication System) различных производителей. Вместе с тем стандарт DICOM может быть применим и к большим массивам информации,

не связанной с изображениями, которая используется в клинической, исследовательской, ветеринарной и других медицинских областях [27, 28].

Процесс обработки информации состоит из ее сбора, первичного процессинга данных (визуальных, числовых), занесения информации в базу данных и собственно проведения анализа. Возможна автоматизация сбора и внесения в базу данных как числовых значений, так и результатов визуализирующих исследований, например, при помощи систем компьютерного зрения [29, 30]. Естественно, наиболее точные («валидные») данные — те, которые требуют минимального человеческого участия в процессе сбора и внесения в базу данных. Общей тенденцией является стремление к минимизации зависимости от участия в этом процессе оператора-человека. Современные растущие базы данных медицинских изображений требуют новых инструментов обработки для структурирования большого объема данных и извлечения клинически значимой информации, и здесь весьма перспективным представляется использование различных алгоритмов машинного обучения, глубокого обучения и искусственного интеллекта.

Алгоритмы машинного обучения и искусственный интеллект

Машинное обучение представляет собой активно развивающееся направление, которое находит применение и в медицине, в частности, в изучении, диагностике и лечении аневризм и расслоений

грудной аорты. По сути, машинное обучение — это то, каким образом машина (программа, алгоритм) учится давать ответ и решать поставленную задачу на основании входящих данных. Четкого разграничения между машинным обучением и статистикой в контексте предсказательного моделирования нет. Статистика обычно больше сосредоточена на теории вероятностей и глубинной структуре модели, в то время как машинное обучение имеет тенденцию уделять больше внимания разработке эффективных алгоритмов, которые далее масштабируются для оптимизации предсказательной модели [31, 32]. Существует несколько вариантов машинного обучения: обучение с учителем (контролируемое обучение), обучение без учителя, частично контролируемое и обучение с подкреплением. В ситуации *обучения с учителем* входящие данные представляют собой маркированные образцы с набором признаков (*features*), используемых для создания модели. Например, модель, созданная на основе сведений о пациентах с сердечно-сосудистыми заболеваниями, на основании входящих данных, описывающих конкретного человека, может рассчитать вероятность наличия у него ишемической болезни сердца. При *обучении без учителя* входящие данные являются немаркированными образцами с наборами признаков. Цель *обучения без учителя* — создание модели, которая принимает эти наборы признаков (в составе немаркированных, то есть не подвергавшихся обработке образцов, как, скажем, исходные изображения аорты, полученные при РКТА, а не результаты измерений аорты, выполненные специалистом-рентгенологом и выраженные в числовой форме) и преобразует их в другие наборы либо в значения, которые могут использоваться для решения практических задач. При *частично контролируемом обучении* набор данных содержит как маркированные, так и немаркированные образцы, и последних обычно существенно больше. Цель этого алгоритма обучения такая же, как в случае алгоритма *обучения с учителем*. Существует представление, что использование множества немаркированных образцов поможет алгоритму найти лучшую модель за счет увеличения объема входящей информации об изучаемой проблеме. *Обучение с подкреплением* является частью области машинного обучения, когда машина «живет» в окружении и способна воспринимать состояние своего окружения как набор признаков. В зависимости от выполняемых машиной действий могут возникать различные эффекты, например, получение вознаграждения. Цель данного алгоритма — изучение функции (подобно модели при *обучении с учителем*), принимающей в качестве входящих

данных характеристики состояния и на выходе выдающей оптимальное действие в этом состоянии. Действие считается оптимальным, если оно максимизирует ожидаемое среднее вознаграждение. *Обучение с подкреплением* решает определенный тип проблем, где принятие решений происходит последовательно, а цель является долгосрочной, например, игры, робототехника, управление ресурсами или логистика [33, 34]. Ансамблем обозначается формирование предсказания за счет использования набора моделей [32].

Для предсказательного моделирования и статистического машинного обучения при решении биомедицинских задач могут использоваться различные алгоритмы: линейная и логистическая регрессия, классификация, кластеризация, деревья решений, случайные леса, метод ближайших соседей и нейронные сети [35]. *Простая линейная регрессия* (лат. *regressio* — обратное движение) представляет собой моделирование односторонней связи между величинами двух переменных — независимой (предиктор) и переменной отклика (исход). Разница между *корреляцией* и *регрессией* состоит в том, что если *корреляция* измеряет связи между переменными, то *регрессия* количественно оценивает природу этой связи. *Простая линейная регрессия* отыскивает оптимальную прямую, предсказывающую переменную исхода как функцию от предикторной переменной. *Линейная регрессия* используется для прогнозирования числовых значений на основе линейной зависимости между различными величинами. *Логистическая регрессия* представляет собой алгоритм контролируемого обучения, делающий прогнозы для категориальных переменных, таких как ответы на вопросы «да/нет» [36, 37]. *Классификация* заключается в присвоении категории (класса) каждому элементу. Например, при *классификации* медицинских изображений элементам могут быть присвоены следующие классы: обзорная рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография без контрастирования и с введением контрастного вещества, МРТ, ПЭТ-КТ. В отличие от *классификации*, при *кластеризации* не задаются исходные критерии разделения элементов набора данных на классы, а весь набор данных делится на более или менее однородные области (*кластеры*), где имеется максимальное сосредоточение однородных данных. Этот метод часто применяется для анализа очень больших массивов данных, например, для поиска пациентов с определенными осложнениями среди всего массива заболевших [38, 39].

Для прогнозирования числовых значений (*регрессия*) и для *классификации* данных по категориям

могут использоваться *деревья решений*. Они используют ветвящуюся последовательность связанных решений (*бинарных классификаторов*), которые можно представить в виде древовидной диаграммы, и обучаются поискам закономерностей между переменными прогноза и исхода (рис. 1А). Алгоритм дерева анализирует признаки изучаемых образцов один за другим, а не как единое целое, и выносит решения по одному, по ходу «листьев» дерева. Одной из проблем дерева решений является его размер, особенно при решении сложных задач — из-за множества входящих признаков, образующих бинарные классификаторы (ветвления), дерево значительно увеличивается в размерах, а точность прогнозирования снижается. В такой ситуации несколько (бывает, что очень много) *деревьев решений* объединяются в *случайный лес*, когда входящие данные берутся случайным образом, а предсказание значения или категории (класса) осуществляется путем объединения результатов нескольких *деревьев решений* (рис. 1Б) [40, 41]. Бустинг (англ. *boost* — повышение, усиление) представляет собой общую методику создания ансамбля моделей за счет подгонки последовательности моделей путем предоставления большего веса записям с большими остатками для каждого последующего цикла. Вариантами этого алгоритма являются *adaboost*, градиентный бустинг и стохастический градиентный бустинг [32]. Принцип бустинга заключается в использовании нескольких алгоритмов машинного обучения, изначально имеющих невысокую мощность, с тем, чтобы на их основе выработать один, но существенно более точный метод обработки данных. Примером является построение ансамбля из

нескольких деревьев решений. Для этого используется контрольный набор данных с известными исходами. Первое дерево решений обрабатывает набор данных в случайном порядке, оцениваются ошибочные ветвления, веса которых изменяются при подборе критериев для обучения следующего дерева решений. В итоге каждое из последующих деревьев будет точнее обрабатывать данные, и вместе они станут обрабатывать данные с существенно более высокой точностью [42, 43].

Метод ближайших соседей (nearest neighbor learning) классифицирует объекты на основе их сходства, например, функции расстояния. Принцип данного метода заключается в нахождении заранее определенного количества обучающих образцов, наиболее близких по расстоянию к новой точке, по которым можно предсказать метку, то есть классифицировать исходно неизвестный объект. Количество образцов может быть константой (k), определяемой пользователем (k -nearest neighbor learning) (рис. 2А), либо меняться в зависимости от локальной плотности точек, находящихся в определяемом пользователем радиусе от исследуемого объекта (*radius-based neighbor learning*) (рис. 2Б). Расстояние может быть любой метрической мерой, и наиболее распространенным выбором является стандартное евклидово расстояние. *Метод ближайших соседей* непараметрический, вследствие чего он часто оказывается успешным при решении задач по классификации с крайне неравномерной границей принятия решений [44].

Обработка данных алгоритмом машины опорных векторов представляет собой решение задачи

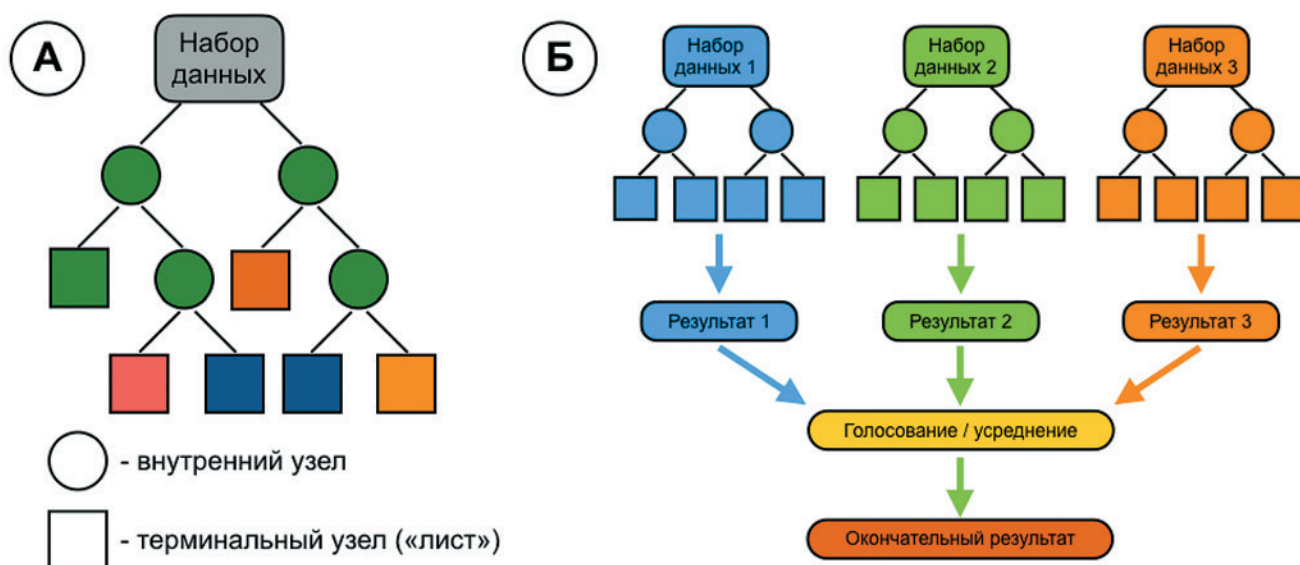


Рис. 1. Дерево решений (А) и случайный лес (Б) (адаптировано из Ali J. и др., 2012) [40]

классификации — найти гиперплоскость в N -мерном пространстве (N — количество признаков), которая однозначно классифицирует точки данных путем нахождения оптимальной линии разделения [45, 46]. Алгоритм машины опорных векторов может классифицировать как линейные, так и нелинейные данные. Сначала он отображает каждый элемент данных в N -мерное пространство признаков, затем он определяет гиперплоскость, которая разделяет элементы данных на два класса, максимизируя маргинальное расстояние для обоих классов и минимизируя ошибки классификации. Маргинальное расстояние для класса обозначает расстояние между гиперплоскостью принятия решения и ближайшим экземпляром, принадлежащим к этому классу. Цель — найти гиперплоскость, которая имеет мак-

симальное значение грани (margin), то есть максимальное расстояние между точками данных обоих классов (рис. 3) [33, 47].

Машинное обучение — подраздел искусственного интеллекта и компьютерных наук, направленный преимущественно на использование данных и алгоритмов для имитации способа обучения человека, постепенно повышая его точность. В течение нескольких последних десятилетий появилось несколько определений искусственного интеллекта. Один из основателей дисциплины и автор термина «искусственный интеллект» *John McCarthy* предложил следующее определение: «Искусственный интеллект — наука и инженерия создания интеллектуальных машин, в особенности — интеллектуальных компьютерных программ. Это связано с аналогич-

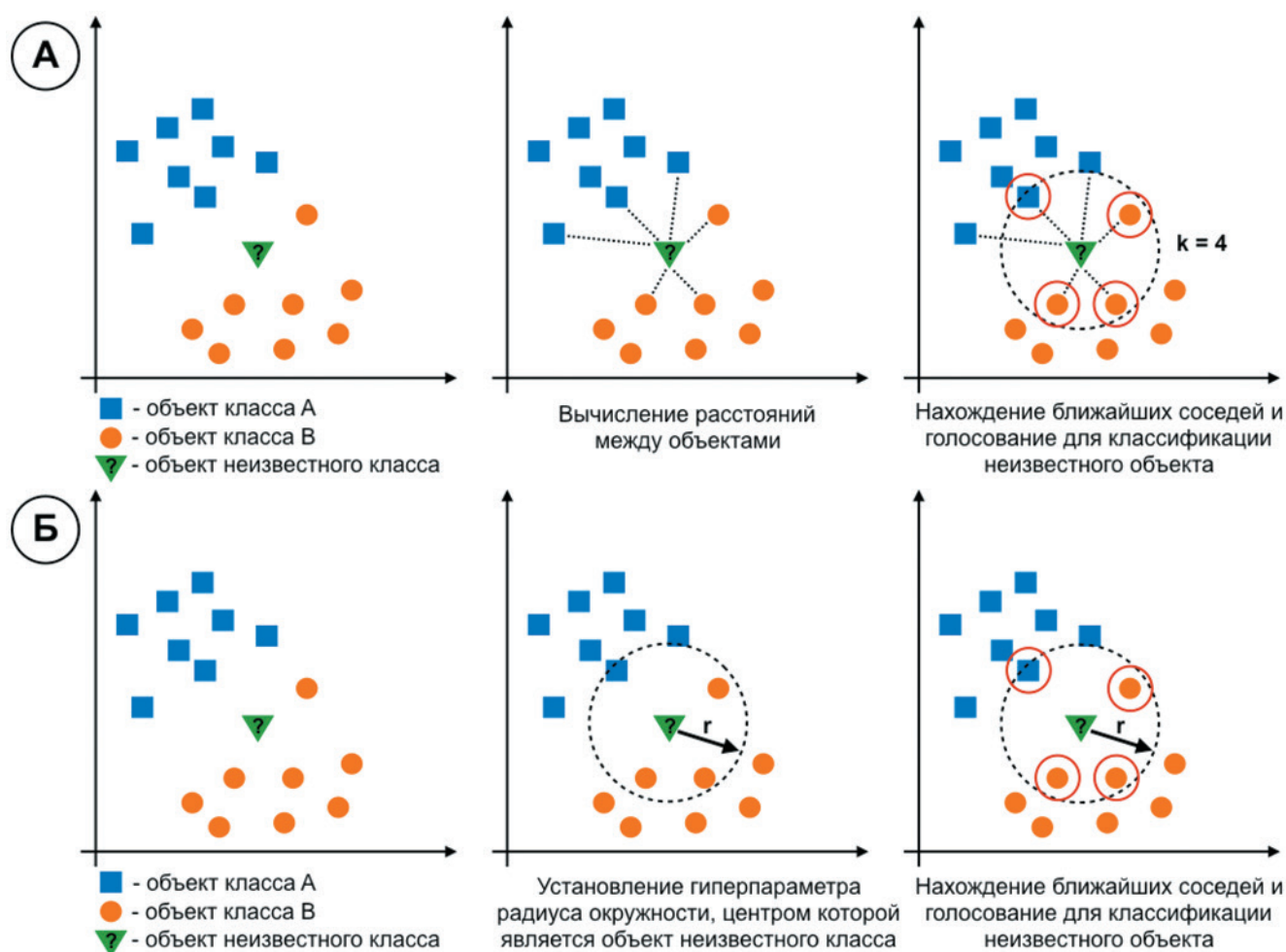


Рис. 2. Метод ближайшего соседа: k-nearest neighbor learning (A), radius-based neighbor learning (Б) (адаптировано из Taunk K. и др., 2019) [44]

Примечание: k — число образцов, определяемое пользователем, для принятия решения о классификации объекта неизвестного класса; r — радиус окружности, определяемый пользователем, для принятия решения о классификации объекта неизвестного класса.

ной задачей использования компьютеров для понимания человеческого интеллекта, но искусственный интеллект не обязан ограничиваться методами, которые поддаются биологическому наблюдению» [48]. В своей простейшей форме искусственный интеллект представляет собой область, объединяющую компьютерные науки и массивы данных для решения проблем. Исходно применение искусственного интеллекта было направлено на копирование процесса принятия решений человеком, и на начальных этапах извлечение и кодирование знаний человека отнимало много времени. Сегодня искусственный интеллект включает в себя такие подразделы, как машинное и глубокое обучение, которые часто упоминаются в сочетании с искусственным интеллектом. Эти дисциплины состоят из алгоритмов искусственного интеллекта, обычно прогнозирующих события или классифицирующих признаки на основе входящих данных [49]. Поскольку машинное и глубокое обучение обычно используются как взаимозаменяемые понятия, стоит обратить внимание на различия между ними, а также объяснить концепцию нейронных сетей. Нейронная сеть — математическая мо-

дель, построенная по принципу функционирования биологических нейронных сетей нервных клеток живого организма. Элементом нейронной сети является перцептрон (лат. *perceptio* — восприятие) — компьютерная модель восприятия информации мозгом, впервые предложенная *Frank Rosenblatt* в 1957 году [50]. По сути, перцептрон — алгоритм обучения с учителем, классифицирующий бинарные данные и состоящий из элементов трех типов: воспринимающих, ассоциативных и реагирующих, что позволяет создать набор ассоциаций между входящим стимулом и реакцией на выходе (рис. 4А). Нейронные сети за счет имитации работы человеческого мозга с огромным количеством связанных между собой узлов обработки хорошо распознают закономерности и играют важную роль в таких областях, как перевод на естественный язык, распознавание и создание изображений, распознавание речи. Машинное, глубокое обучение и нейронные сети — все они являются подразделами искусственного интеллекта, вместе с тем нейронные сети фактически являются подразделом машинного обучения, а глубокое обучение — подразделом нейронных сетей. Машинное и глубо-

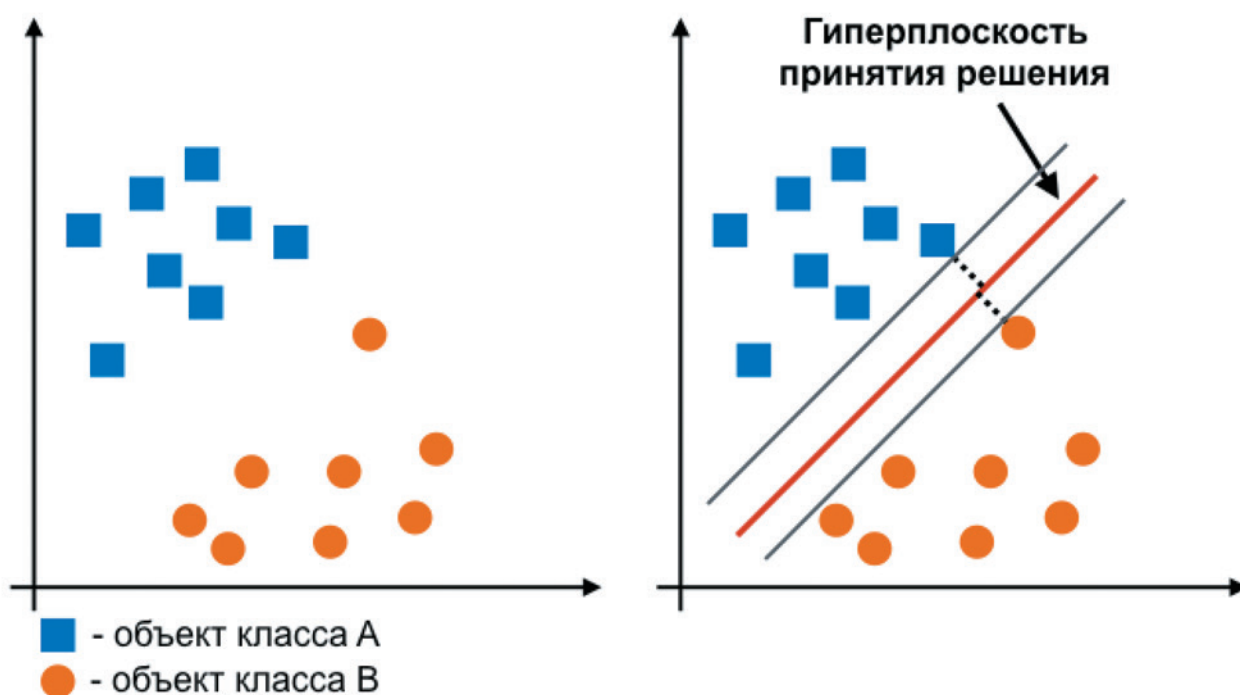


Рис. 3. Машина опорных векторов (адаптировано из Uddin S. и др., 2019) [33]

Примечание: Стрелкой обозначена гиперплоскость, разделяющая объекты разных классов. Пунктирными линиями обозначены маргинальные расстояния для классов — расстояния между гиперплоскостью принятия решения и ближайшими экземплярами, принадлежащими к определенному классу. Сплошными серыми линиями обозначена грань гиперплоскости (*margin*).

кое обучение различаются тем, как каждый алгоритм обучается. В случае классического («неглубокого») машинного обучения могут использоваться заранее маркированные экспертами из числа людей наборы данных (контролируемое обучение) с целью извлечения информации для своего алгоритма, а также наборы признаков для понимания различий между входящими данными, но это не всегда обязательно [33]. В ситуации глубокого обучения могут использоваться «сырые» неструктурированные данные (например, текст или изображения), и алгоритм автоматически определяет набор признаков, отличающих различные категории данных друг от друга. Это избавляет от необходимости вмешательства человека и позволяет использовать большие массивы данных. Глубокое обучение фактически состоит из нейронных сетей, в свою очередь, скомпонованных из узловых слоев, содержащих входной слой, одного или

несколько скрытых слоев и выходного слоя. Каждый узел (искусственный нейрон) соединяется с другим и обладает определенным весом и порогом чувствительности. Если выходной сигнал любого отдельного узла превышает заданное пороговое значение, этот узел активируется, передавая данные на следующий слой сети. В противном случае этот узел не передает данные на следующий уровень сети. Слово «глубокий» в отношении глубокого обучения означает количество слоев в нейронной сети. Сеть, состоящая более чем из трех слоев, включающих вход и выход, может считаться алгоритмом глубокого обучения или глубокой нейронной сетью, в то время как сеть, состоящая только из трех слоев, является обычной нейронной сетью [51]. Существует множество вариантов нейронных сетей. Так, многослойный перцептрон состоит из узлов, которые представляют собой числа: входное значение, выходное значение

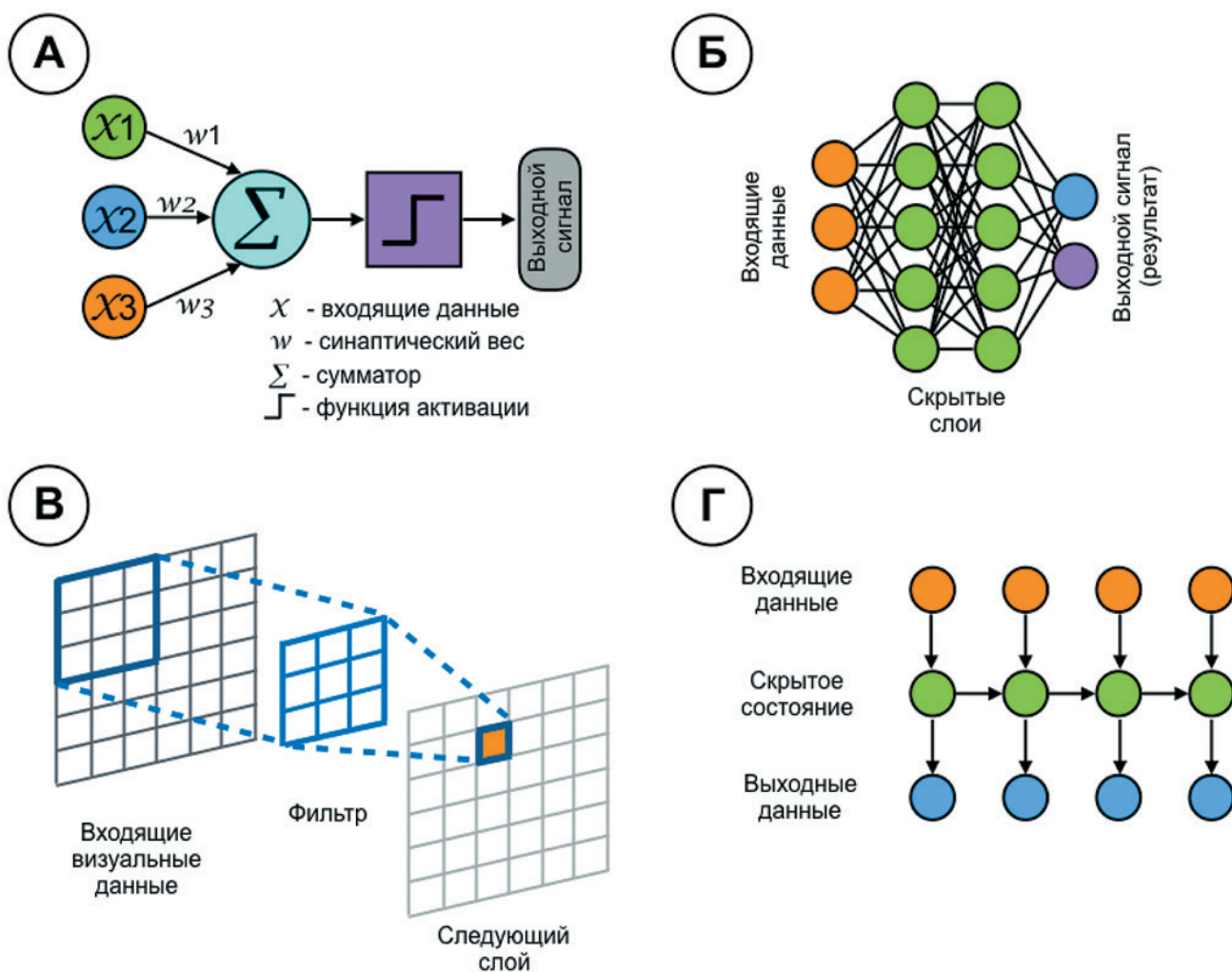


Рис. 4. Некоторые виды нейронных сетей: элементарный перцептрон (А), многослойный перцептрон (Б), сверточная нейронная сеть (В), рекуррентная нейронная сеть (Г) (адаптировано из Greener J. G. и др., 2022) [31]

или внутреннее (скрытое) значение. Узлы расположены по слоям, при этом между каждым узлом слоя и каждым узлом следующего слоя имеются связи, указывающие на изучаемые параметры (рис. 4Б). Разновидностью многослойного перцептрона с операцией свертки является сверточная нейронная сеть (convolutional neural network). В такой сети используются фильтры, которые перемещаются по входному слою и используются для вычисления значений в следующем слое. Сверточная нейронная сеть состоит из разных видов слоев: сверточных (convolutional), слоев субдискретизации (subsampling) и полносвязных слоев обычной нейронной сети (перцептрона) (рис. 4В). Операция свертки состоит из следующих этапов: скользящее окно (фильтр), имеющее размеры (x, x) , движется по входному признаку; результатами являются шаблоны размерами (x, x, d) , где d — глубина входного признака; каждый шаблон умножается на свое ядро свертки, в результате чего строится выходная карта признаков. Сверточные нейронные сети идеально подходят для анализа изображений, и лучшие результаты в этой области на сегодняшний день

получены с их помощью [52]. Рекуррентная нейронная сеть — наиболее сложный вид нейронных сетей с обратной связью. Такая сеть обрабатывает каждую часть последовательного входного сигнала, используя одни и те же выученные параметры, выдавая выход и обновленное скрытое состояние для каждого входа. Скрытое состояние используется для хранения информации о предыдущих частях последовательности (рис. 4Г) [31].

Общая схема использования различных методов машинного обучения приведена на рисунке 5. Естественно, все возможные варианты не могут быть здесь охвачены, например, количество точек данных, необходимых для того, чтобы машинное обучение стало применимым, зависит от числа признаков, доступных для каждой точки данных, причем для большего количества признаков требуется больше точек данных, а также количество точек данных связано с используемой моделью. Существуют модели глубокого обучения, которые работают с использованием немаркированных данных [31, 32].

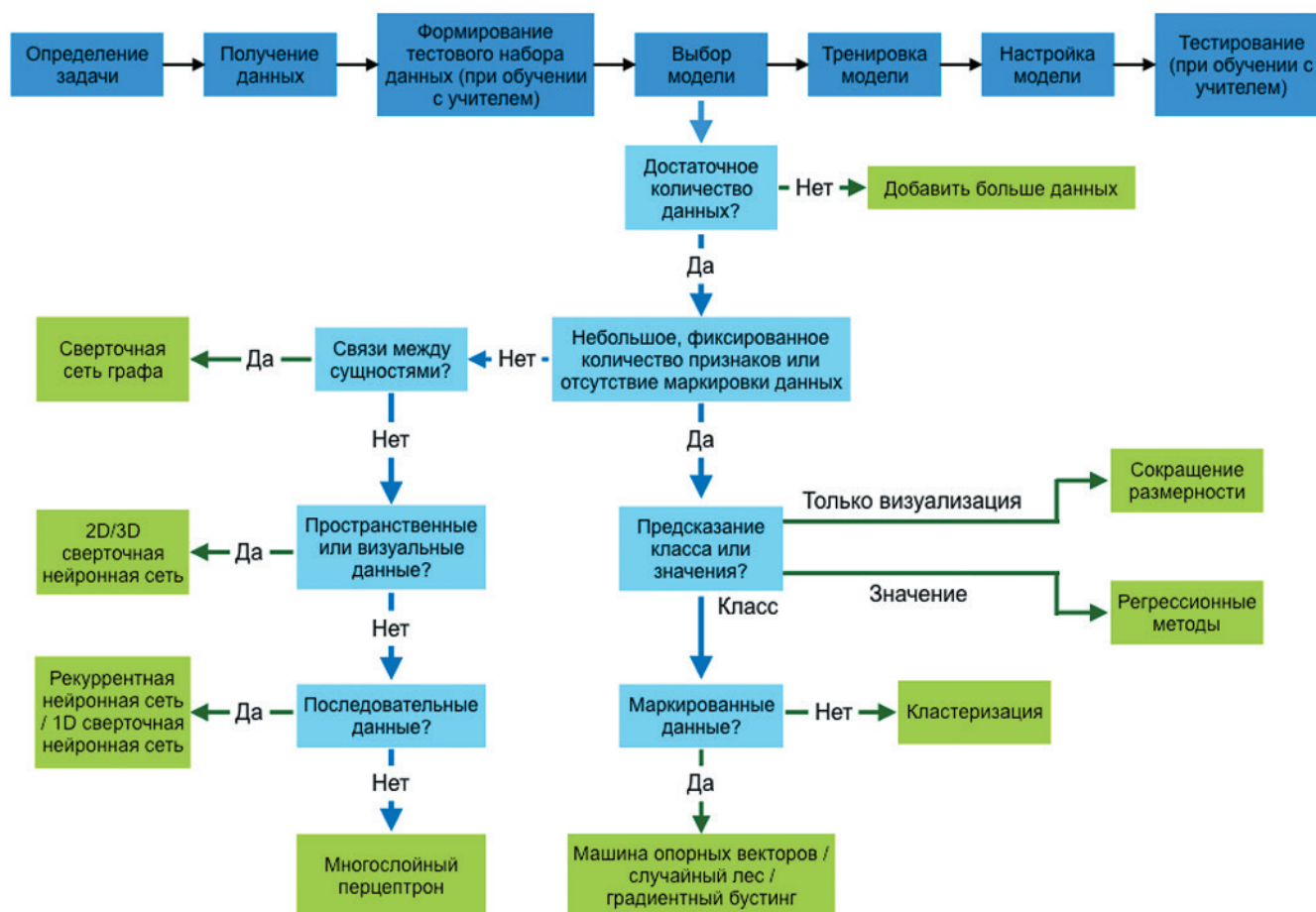


Рис. 5. Общий алгоритм использования методов машинного обучения (адаптировано из Greener J. G. и др., 2022) [31]

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Olsson C, Thelin S, Stahle E, et al. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation*. 2006;114(24):2611–8.
2. Elefteriades JA, Farkas EA. Thoracic aortic aneurysm clinically pertinent controversies and uncertainties. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(9):841–57.
3. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *Journal of vascular surgery*. 2012;56(2):565–71.
4. Mussa FF, Horton JD, Moridzadeh R, et al. Acute aortic dissection and intramural hematoma: a systematic review. *Jama*. 2016;316(7):754–63.
5. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, et al. Insights from the International Registry of Acute Aortic Dissection: a 20-year experience of collaborative clinical research. *Circulation*. 2018;137(17):1846–60.
6. Ziganshin BA, Elefteriades JA. Treatment of thoracic aortic aneurysm: role of earlier intervention. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2015;27(2):135–43.
7. Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms: indications for surgery, and surgical versus nonsurgical risks. *The Annals of thoracic surgery*. 2002;74(5):S1877–80; discussion S92–8.
8. Folkersen L, Wagsater D, Paloschi V, et al. Unraveling divergent gene expression profiles in bicuspid and tricuspid aortic valve patients with thoracic aortic dilatation: the ASAP study. *Molecular medicine (Cambridge, Mass)*. 2011;17(11–12):1365–73.
9. Kim S, Park JS, Yoo SM, et al. Traumatic aortic regurgitation combined with descending aortic pseudoaneurysm secondary to blunt chest trauma. *Cardiovascular journal of Africa*. 2014;25(5):e5–8.
10. Coady MA, Rizzo JA, Goldstein LJ, Elefteriades JA. Natural history, pathogenesis, and etiology of thoracic aortic aneurysms and dissections. *Cardiology clinics*. 1999;17(4):615–35; vii.
11. Roberts WC, Moore AJ, Roberts CS. Syphilitic aortitis: still a current common cause of aneurysm of the tubular portion of ascending aorta. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2019;46:107175.
12. Agnese V, Pasta S, Michelena HI, et al. Patterns of ascending aortic dilatation and predictors of surgical replacement of the aorta: A comparison of bicuspid and tricuspid aortic valve patients over eight years of follow-up. *J Mol Cell Cardiol*. 2019;135:31–9.
13. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014;35(41):2873–926.
14. Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, 3rd, et al. 2022 ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Aortic Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;146(24):e334–e482.
15. Elefteriades JA. Thoracic aortic aneurysm: reading the enemy's playbook. *The Yale journal of biology and medicine*. 2008;81(4):175–86.
16. Davies RR, Gallo A, Coady MA, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *The Annals of thoracic surgery*. 2006;81(1):169–77.
17. Borger MA, Fedak PWM, Stephens EH, et al. The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines on bicuspid aortic valve-related aortopathy: full online-only version. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;156(2):e41–e74.
18. Kerneis C, Pasi N, Arangalage D, et al. Ascending aorta dilatation rates in patients with tricuspid and bicuspid aortic stenosis: the COFRASA/GENERAC study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2018;19(7):792–9.
19. Oladokun D, Patterson BO, Sobocinski J, et al. Systematic review of the growth rates and influencing factors in thoracic aortic aneurysms. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2016;51(5):674–81.
20. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, et al. Aortic diameter $\geq$ 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007;116(10):1120–7.
21. Juraszek A, Czerny M, Ryłski B. Update in aortic dissection. *Trends in cardiovascular medicine*. 2022;32(7):456–61.

22. Sievers HH, Ryłski B, Czerny M, et al. Aortic dissection reconsidered: type, entry site, malperfusion classification adding clarity and enabling outcome prediction. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2020;30(3):451–7.
23. Ryłski B, Schilling O, Czerny M. Acute aortic dissection: evidence, uncertainties, and future therapies. *European heart journal*. 2022.
24. Simon MV, Dong CC, Jacobs MJ, Mess WH. Neuromonitoring during descending aorta procedures. *Handbook of clinical neurology*. 2022;186:407–31.
25. Volynsky MA, Mamontov OV, Osipchuk AV, et al. Study of cerebrovascular reactivity to hypercapnia by imaging photoplethysmography to develop a method for intraoperative assessment of the brain functional reserve. *Biomedical optics express*. 2022;13(1):184–96.
26. Herrmann MD, Clunie DA, Fedorov A, et al. Implementing the DICOM standard for digital pathology. *Journal of pathology informatics*. 2018;9:37.
27. Wang KC, Kohli M, Carrino JA. Technology standards in imaging: a practical overview. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2014;11(12 Pt B):1251–9.
28. DICOM reference guide. *Health devices*. 2001;30(1–2):5–30.
29. Lenchik L, Heacock L, Weaver AA, et al. Automated segmentation of tissues using CT and MRI: a systematic review. *Academic radiology*. 2019;26(12):1695–706.
30. Brown M, Browning P, Wahi-Anwar MW, et al. Integration of chest CT CAD into the clinical workflow and impact on radiologist efficiency. *Academic radiology*. 2019;26(5):626–31.
31. Greener JG, Kandathil SM, Moffat L, Jones DT. A guide to machine learning for biologists. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2022;23(1):40–55.
32. Bruce P, Bruce A. Practical statistics for data scientists. 50 Essential Concepts.: O'Reilly Media, Inc.; 2017.
33. Uddin S, Khan A, Hossain ME, Moni MA. Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction. *BMC medical informatics and decision making*. 2019;19(1):281.
34. Burkov A. The hundred-page machine learning book: Andriy Burkov (January 13, 2019); 2019. 160 p.
35. Baştanlar Y, Ozuysal M. Introduction to machine learning. *Methods in molecular biology* (Clifton, NJ). 2014;1107:105–28.
36. Zhao L, Chen Y, Schaffner DW. Comparison of logistic regression and linear regression in modeling percentage data. *Applied and environmental microbiology*. 2001;67(5):2129–35.
37. Tripepi G, Jager KJ, Stel VS, et al. How to deal with continuous and dichotomic outcomes in epidemiological research: linear and logistic regression analyses. *Nephron Clinical practice*. 2011;118(4):c399–406.
38. Henrard S, Speybroeck N, Hermans C. Classification and regression tree analysis vs. multivariable linear and logistic regression methods as statistical tools for studying haemophilia. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2015;21(6):715–22.
39. Jain AK, Murty MN, Flynn PJ. Data clustering: a review. *ACM Computing Surveys*. 1999;31(3):264–323.
40. Ali J, Khan R, Ahmad N, Maqsood I. Random forests and decision trees. *International Journal of Computer Science Issues(IJCSI)*. 2012;9(5):272–8.
41. Nguyen JM, Jézéquel P, Gillois P, et al. Random forest of perfect trees: concept, performance, applications, and perspectives. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2021;37(15):2165–74.
42. Chen T, Guestrin C, editors. Xgboost: A scalable tree boosting system. *Proceedings of the 22nd acm sigkdd international conference on knowledge discovery and data mining*; 2016.
43. Freund Y, Schapire RE, editors. Game theory, on-line prediction and boosting. *Proceedings of the ninth annual conference on Computational learning theory*; 1996.
44. Taunk K, De S, Verma S, Swetapadma A. A brief review of nearest neighbor algorithm for learning and classification. *2019 International Conference on Intelligent Computing and Control Systems (ICCS)*. 2019:1255–60.
45. Yan Y, Wang Y, Lei Y. Micro learning support vector machine for pattern classification: a high-speed algorithm. *Computational intelligence and neuroscience*. 2022;2022:4707637.
46. Bradley PS, Mangasarian OL. Massive data discrimination via linear support vector machines. *Optimization Methods and Software*. 2000;13(1):1–10.
47. Joachims T. Making large-scale SVM learning practical. *University of Dortmund Fachbereich Informatik*; 1998. Contract No.: LS-8 Report 24.
48. McCarthy J, Hayes PJ. Some philosophical problems from the standpoint of artificial intelligence. In: Michie D, editor. *Machine Intelligence*. 2.1: Elsevier; 1969. p. 463 ff.
49. Hicks SA, Strümke I, Thambawita V, et al. On evaluation metrics for medical applications of artificial intelligence. *Scientific reports*. 2022;12(1):5979.
50. Golubev YF. Neural network methods in mechatronics. Moscow: Moscow State University Press; 2007. 157 p. In Russian [Голубев ЮФ. Нейросетевые методы в мехатронике: М.: Изд-во Моск. ун-та; 2007. 157 с.].
51. Choi RY, Coyner AS, Kalpathy-Cramer J, et al. Introduction to machine learning, neural networks, and deep learning. *Translational vision science & technology*. 2020;9(2):14.

52. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. Nature. 2015;521(7553):436–44.

Информация об авторах:

Успенский Владимир Евгеньевич, д.м.н., заведующий НИЛ заболеваний аорты и аортального клапана Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сапранков Валерий Леонидович, очный аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мазин Виктор Игоревич, очный аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Филиппов Алексей Александрович, к.м.н., младший научный сотрудник НИЛ заболеваний аорты и аортального клапана ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Боярская Надежда Владимировна, младший научный сотрудник НИГ молекулярных механизмов кальцификации НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Малашичева Анна Борисовна, д.б.н., заведующий НИЛ кардиологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Uspenskiy Vladimir E., MD, PhD, Head of the Research Laboratory for Aorta and Aortic Valve Diseases, Institute of Heart and Vascular Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Saprankov Valery L., full-time postgraduate student of the Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Mazin Victor I., full-time postgraduate student of the Department of Cardiovascular Surgery at the Almazov National Medical Research Centre;

Filippov Alexey A., MD, Candidate of Medical Sciences, junior researcher, Research Laboratory for Aorta and Aortic Valve Diseases, Institute of Heart and Vascular Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Boyarskaya Nadezhda V., junior researcher, Research Group for Molecular Mechanisms of Calcification, World-Class Research Center for Personalized Medicine;

Malashicheva Anna B., MD, PhD, Head of Research Laboratory of Cardiology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Moiseeva Olga M., MD, PhD, Director of the Institute of Heart and Vascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.132-004.8

МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ И ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ 2

**Успенский В. Е., Сапранков В. Л., Мазин В. И., Филиппов А. А.,
Боярская Н. В., Малашичева А. Б., Моисеева О. М.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Успенский Владимир Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава
России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: v.e.uspenskiy@gmail.com

Статья поступила в редакцию 05.04.2023
и принята к печати 20.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Аневризма и расслоение грудной аорты, невзирая на относительно невысокую распространенность в сравнении с клапанными пороками и ишемической болезнью сердца, являются потенциально фатальными заболеваниями и представляют собой серьезные проблемы здравоохранения. Показания к хирургическому лечению большинства заболеваний грудной аорты устанавливаются преимущественно на основании максимального диаметра аорты в той или иной зоне. В качестве дополнительных факторов риска ассоциированных с аортой осложнений, влияющих на «ужесточение» показаний и снижение «порогового» значения диаметра аорты, рассматриваются врожденные дисплазии соединительной ткани, аномалии грудной аорты (например, коарктация аорты), семейный анамнез аневризм, расслоений аорты и внезапных смертей. Вместе с тем у определенной доли пациентов с аортопатиями расслоения и разрывы аорты развиваются при нормальном или близком к нормальному диаметру грудной аорты в том или ином отделе. На развитие заболеваний аорты и осложнений влияет множество факторов, и оценка вклада в этиологию и патогенез каждого из них непростая. Машинное обучение и математическое моделирование с использованием искусственного интеллекта — активно развивающееся направление компьютерных наук, которое находит применение и в медицине, в частности, в изучении, диагностике и лечении аневризм и расслоений грудной аорты. В статье рассмотрены современные методы анализа данных, прогнозирования развития аневризм и расслоений грудной аорты, планирования лечения заболеваний грудной аорты и предсказания осложнений с помощью машинного обучения и искусственного интеллекта.

Ключевые слова: аневризма грудной аорты, заболевания аорты, искусственный интеллект, компьютеры, распространенность, расслоение аорты, факторы риска.

Для цитирования: Успенский В.Е., Сапранков В.Л., Мазин В.И., Филиппов А.А., Боярская Н.В., Малашичева А.Б., Моисеева О.М. Машинное обучение и искусственный интеллект в прогнозировании, диагностике и лечении заболеваний грудной аорты (обзор литературы). Часть 2. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):132-143. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-132-143.

MACHINE LEARNING AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN THE PREDICTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THORACIC AORTIC DISEASES (LITERATURE REVIEW). PART 2

Uspenskiy V. E., Saprankov V. L., Mazin V. I., Filippov A. A., Boyarskaya N. V., Malashicheva A. B., Moiseeva O. M.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Uspenskiy Vladimir E.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: v.e.uspenskiy@gmail.com

Received 05 April 2023; accepted
20 April 2023.

ABSTRACT

Despite their relatively low prevalence compared to cardiac valve lesions and coronary heart disease, thoracic aortic aneurysm and dissection are potentially fatal and represent serious public health problems. The indications for surgical treatment in most thoracic aortic diseases are predominantly based on the maximum aortic diameter in a particular area. Congenital connective tissue disorder, thoracic aortic anomalies (e.g., coarctation), family history of aneurysms, aortic dissections, and sudden deaths are considered as additional risk factors of aortic-related complications influencing the “stricter” indications and lowering the “threshold” aortic diameter. At the same time, a certain proportion of patients with aortic diseases develop aortic dissection and rupture in normal or near-normal thoracic aortic diameter in certain section. Many factors influence the development of aortic diseases and complications, and assessing the contribution to the aetiology and pathogenesis of each factor is difficult. Machine learning and mathematical modeling using artificial intelligence is an actively developing area

of computer science, which also finds application in medicine, in particular in the study, diagnosis, and treatment of thoracic aortic aneurysms and dissections. This article discusses modern methods of data analysis, prediction of thoracic aortic aneurysms and dissections, treatment planning in thoracic aortic diseases, and prediction of complications using machine learning and artificial intelligence.

Key words: aortic aneurysm, aortic diseases, aortic dissection, artificial intelligence, computers, prevalence, risk factors, thoracic.

For citation: Uspenskiy VE, Saprankov VL, Mazin VI, Filippov AA, Boyarskaya NV, Malashicheva AB, Moiseeva OM. Machine learning and artificial intelligence in the prediction, diagnosis and treatment of thoracic aortic diseases (literature review). Part 2. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(3):132-143. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-132-143.

Список сокращений: АК — аортальный клапан, ВА — восходящая аорта, ДАК — двустворчатый аортальный клапан, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РКТА — рентгеновская компьютерно-томографическая ангиография, DICOM — Digital Imaging and Communications in Medicine (цифровая визуализация и коммуникации в медицине).

ЧАСТЬ 2. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГРУДНОЙ АОРТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ И ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА

Заболевания грудной аорты могут развиваться в любом возрасте, и у достаточно большой доли пациентов с аортопатиями невозможно выделить какой-либо однозначный предиктор или пусковой фактор. Если рассмотреть, например, лиц с ДАК, то приблизительно у 25 % в течение жизни сформируется аневризма грудной аорты и разовьются нарушения функции АК, требующие хирургического вмешательства [1]. Вместе с тем, во-первых, большая доля лиц с ДАК доживает до глубокой старости без каких-либо осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, во-вторых, у большинства пациентов, вошедших в эти 25 %, так же как и у множества лиц с нормально сформированным трехстворчатым клапаном аорты, непросто выделить какие-то отчетливые отдельные этиологические факторы заболевания аорты и осложнений. Изуча-

ется множество биомаркеров аортопатий, но в своем подавляющем большинстве они рутинно не применяются в повседневной клинической практике [2–4]. Во многом это связано со сложностью корректной экстраполяции данных, полученных в экспериментальных и клинических исследованиях на небольших группах, на общую когорту пациентов с аортопатиями и факторами риска последних. Что касается оперативного лечения заболеваний аорты, несмотря на общий прогресс сердечно-сосудистой хирургии, частота периоперационных осложнений и неблагоприятных исходов при хирургических операциях на грудной аорте на сегодняшний день превышает аналогичные значения при более «простых» операциях протезирования аортального клапана или коронарного шунтирования [5–7]. Так как комбинация этиопатогенетических факторов аневризм и расслоений грудной аорты представляет собой не цепочку, а, скорее, пазл, состоящий из множества компонентов, то в зависимости от расположения «потерянной» части головоломки (в центре или у края «картинки»), то есть значимости влияния утерянного компонента на нормальную структуру и функцию аорты, эффект исключения этого компонента может быть неодинаковым. Более того, кроме собственно отсутствия каких-то дискретных составляющих нормальной анатомии и физиологии аорты, нельзя забывать о взаимном влиянии этих составляющих, а также их «пограничных» изменений, которые сами по себе не должны существенно влиять на возникновение заболевания аорты, но в совокупности с другими факторами приводят к патологическим изменениям. Сложность и многокомпонентный характер этиопатогенеза аортопатий делают акту-

альным поиск новых методов анализа информации для прогнозирования развития этой группы заболеваний, максимально ранней и точной диагностики и выбора оптимального метода лечения.

Рентгенология — отрасль, в которой использование новых технологий развивается наиболее активно, в особенности после возникновения систем архивирования и передачи изображений [8]. Существующие методы получения изображений сосудистых структур при РКТА основаны на введении контрастного препарата для усиления рентгеновской плотности в просвете сосудов. Однако в сосудистой системе могут присутствовать патологические изменения, препятствующие точной реконструкции изображений. Во многих случаях, в основном при аневризме нисходящей аорты, внутри аневризматического мешка формируются тромботические наложения, препятствующие автоматическому извлечению важной клинической информации. Архитектура глубокого обучения, состоящая из модифицированной сети U-Net архитектуры, позволяет точно и эффективно выделять морфологические и патологические особенности всего объема аорты и может быть использована для стандартизации ведения пациентов с аневризмами аорты, а также закладывает основу для сложного геометрического и морфологического анализа [9]. Оценка изображений внутренних структур тела обычно выявляет доминирующую патологию пациента, но часто остается неясным, как отдельные составляющие изображений соотносятся с данными других пациентов с аналогичным заболеванием. Группировка пациентов по анатомическому сходству, с учетом истории болезни и других функциональных или итоговых параметров может в конечном счете позволить разработать уточненные, адаптированные к кластерам стратегии лечения и последующего наблюдения и помочь в стратификации риска при обследовании нового пациента с аналогичным диагнозом [10]. Одним из методов прогнозирования развития аневризмы грудной аорты является выявление аортопатии на ранних стадиях, до формирования значимого расширения или расслоения аорты. Это может быть осуществлено на основании изучения конфигурации аорты, кривизны и протяженности разных отделов, соотношения диаметров в разных отделах, то есть выявления определенных *паттернов* грудной аорты. Паттерн — термин, описывающий повторяющиеся события или визуальные объекты. Взаимодействующие между собой системы паттернов, во множестве встречающиеся в природе, обозначаются как сложные адаптивные системы. Растение, водопад, формирующийся и развивающийся организм — все это

сложные сочетания *паттернов*. Аорта также является сложной биомеханической системой, и в ряде ситуаций при исходно имеющихся нарушениях ее функционирования на микроскопическом уровне могут присутствовать определенные отличительные особенности (строения, эластических свойств и т. д.) — патологические *паттерны*. Такие *паттерны* могут быть выявлены, что, соответственно, делает возможным предсказание морфологически определенных и ассоциированных с высоким риском осложнений серьезных патологических изменений аорты [11–13]. В большинстве случаев машинного обучения проблема поиска *паттернов*, в наибольшей степени ассоциированных с заболеваниями грудной аорты, решается в процессе классификации. Исходная информация хранится в «обучающих образцах» — крупных наборах данных, которые используются в обучении алгоритма (машины). «Результат» — решение по определенной категории выборки, относится ли конкретный признак к патологическому *паттерну*. Например, при определенном исходном значении длины восходящего (от уровня АК до зоны отхождения брахиоцефального ствола) или нисходящего отделов грудной аорты (от уровня отхождения левой подключичной артерии до уровня диафрагмы) машина решает, ассоциировано ли это значение с вероятностью развития аневризмы или расслоения аорты в этой области, и соответствующим образом классифицирует образец по этому критерию: «аортопатия разовьется/не разовьется» [14].

Catalano С. и соавторы (2022 г.) для поиска связей между морфологическими и патофизиологическими особенностями оценили возможности изучения патологии сердечно-сосудистой системы на основе вероятностных атласов. Создание вероятностных атласов основано на статистическом моделировании формы для оценки ключевых анатомических особенностей у пациентов с патологическими расширениями восходящей аорты. На основании результатов РКТА аорты разрабатывались виртуальные модели расширенной аорты с последующей оценкой их планиметрических параметров для улучшения понимания этиопатогенеза аортопатии [15]. Bruse J. L. и коллеги (2017 г.) изучили эффективность иерархической кластеризации различных комбинаций расстояний/связей и различных типов входящих данных для получения клинически значимых кластеров формы. Они разработали технологию обработки, сочетающую автоматическую сегментацию, статистическое моделирование формы и иерархическую кластеризацию для автоматического разделения набора из 60 анатомических моделей дуги аорты на здоровую контрольную

группу и две группы с врожденными пороками (рис. 1). Результаты сравнивались с традиционной морфометрией и анализом главных компонент особенностей формы. Авторам удалось выделить клинически значимые кластеры и подгруппы форм с высокой специфичностью и низким уровнем ошибочной классификации, что может улучшить оценку риска на основе изображений, планирование лечения и разработку медицинского оборудования при сложных заболеваниях [10]. В общем, работу рентгенолога, анализирующего результаты РКТА аорты, могут существенно упростить алгоритмы автоматической сегментации и выявления расслоения восходящего и нисходящего отделов аорты, расчета ее диаметров в различных отделах [16–18], методы оценки «нормальности» аорты у отдельно взятого человека [19].

В зависимости от поставленной задачи, в качестве входящих данных, характеризующих грудную аорту, можно использовать не только результаты неинвазивной (РКТА) или инвазивной аортографии. Duff L. и соавторы (2022 г.), используя сложные методы машинного обучения, изучили возможности вспомогательной диагностики активного (пери-) аортита на основании результатов ПЭТ-КТ аорты с 18F-фтордезоксиглюкозой. Из сегментированных данных 50 пациентов с аортитом и 25 контрольных лиц было извлечено 107 рентгенологических признаков (сигнатур); отдельные признаки использовались в качестве входящих данных в классификаторах машинного обучения. Авторы выявили несколько сигнатур, позволявших с высокой точностью обнаруживать активный воспалительный процесс аорты, что может помочь в разработке

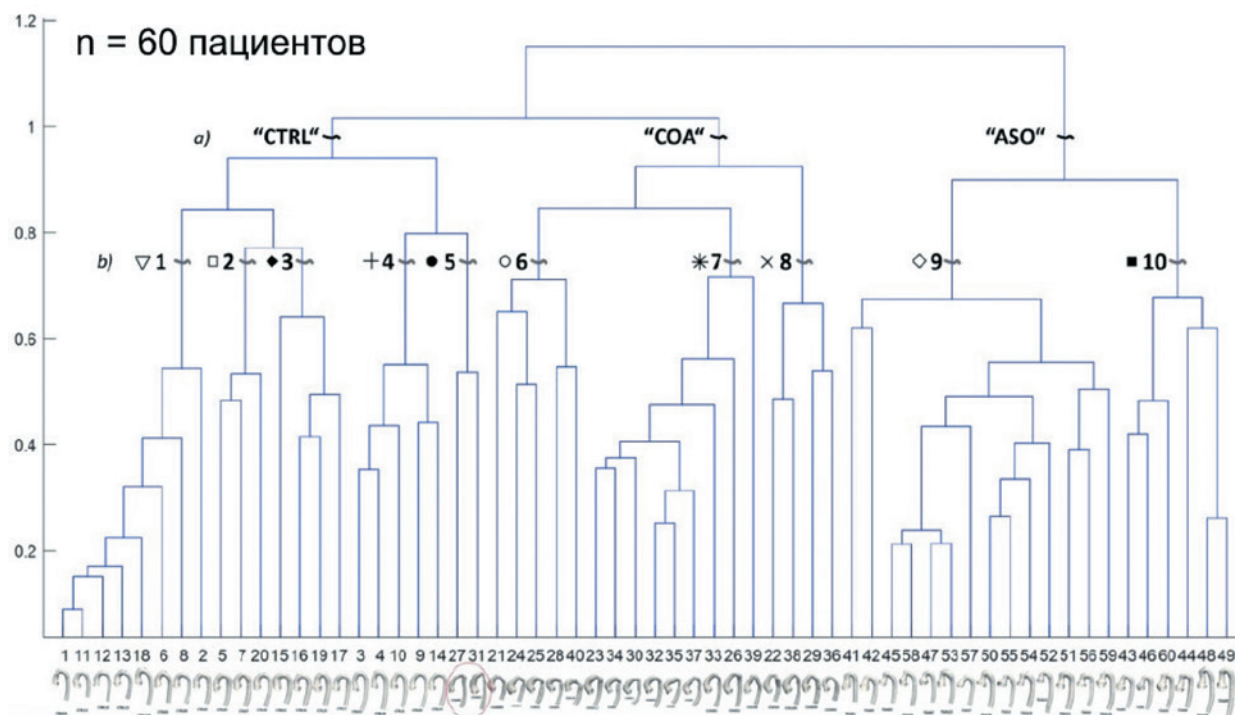


Рис. 1. Дендрограмма кластеризации по конфигурации дуги аорты на основании результатов МРТ (адаптировано из Bruse J. L. и др., 2017) [10]

Примечания: Значения оси X являются идентификаторами пациентов: CTRL (контрольная группа, пациенты 1–20), COA (состояние после хирургического устранения коарктации аорты, пациенты 21–40), ASO (состояние после операции артериального переключения, пациенты 41–60). Значения по оси Y отражают расстояния между исследуемыми, вычисленные функцией связи. Дендрограмма была автоматически разделена таким образом, что образовалось 3 больших кластера. В зависимости от большинства исследуемых, отнесенных к одному кластеру, последнему присваивалась соответствующая метка (CTRL, COA, ASO). Пациенты 27 и 31 были классифицированы неверно. Вторым этапом дендрограмма была разделена на более низком уровне для выявления подгрупп (1–10) внутри основных групп.

клинического инструмента принятия решений для более объективной и стандартизированной оценки аортита [20].

У лиц с двустворчатой и трехстворчатой АК существуют различия структуры гемодинамического потока крови, формирующегося при прохождении через АК, что оказывает неблагоприятное влияние на ВА в виде появления зон повышенного напряжения сдвига, приводящих к развитию аневризм и расслоений этого отдела аорты [21]. Такая ситуация обуславливает актуальность поиска новых гемодинамических «биомаркеров» для улучшения наблюдения и индивидуальной оценки рисков осложнений, ассоциированных с аортой. Franco P. и соавторы (2022 г.) проанализировали 16 параметров кровотока в восходящем отделе и дуге аорты на пике систолы по данным МРТ в режиме 4D flow для определения признаков, позволяющих точно классифицировать здоровых добровольцев и пациентов с ДАК с расширенной и нерасширенной восходящей аортой с помощью машинного обучения. В качестве алгоритмов для выбора признаков (*features*) были использованы последовательный прямой отбор и анализ главных компонент, далее применялись 11 классификаторов машинного обучения для разделения здоровых добровольцев и лиц с ДАК. Множественные коррелирующие паттерны извлекались методом иерархической кластеризации. Наиболее эффективными классификаторами оказались линейный дискриминантный анализ и случайный лес, с помощью которых было выделено 5 гемодинамических параметров, отобранных с помощью последовательного прямого отбора (угол скорости, антеградная скорость, степень завихрения и ретроградная скорость в восходящей аорте; плотность спиральности в дуге аорты) с точностью $96,31 \pm 1,76 \%$ и $96,00 \pm 0,83 \%$ соответственно. При иерархической кластеризации было выявлено три группы коррелирующих признаков. Авторы отметили, что признаки, отобранные с помощью последовательного прямого отбора, имеют лучшую вычислительную производительность, чем признаки, отобранные методом анализа главных компонент. На основе предложенного метода отбора признаков были обнаружены пять потенциальных гемодинамических биомаркеров, связанных с ДАК и расширением ВА [22]. Для определения индивидуального риска развития аневризмы, расслоения или разрыва аорты у пациентов с ДАК-ассоциированной аортопатией важным является выделение *паттернов* расширения ВА, каждый из которых характеризуется определенной вероятностью развития осложнений [23, 24].

Дополнительной задачей как для рентгенолога, так и для клинициста является анализ структур тела

человека, имеющих неодинаковые характеристики. Для оптимальной оценки анатомических структур и тканей, отличающихся по строению, целесообразно применять различные методы визуализации. Закономерным следствием являются дополнительные сложности при совместной интерпретации результатов исследований различной модальности, что может быть в определенной степени нивелировано использованием методов машинного обучения. Так как зоны кальциноза аорты лучше выявляются при РКТА, а тромботические наложения и мягкие ткани — при МРТ, объединение результатов этих исследований может существенно улучшить диагностику и прогнозирование течения заболеваний аорты. Wang D. и коллеги (2018 г.) предложили новый подход к объединению и анализу результатов этих исследований — мультимодальную сегментацию медицинских изображений с помощью нейронных сетей, основанную на предположении, что нейроны, распознающие высокоуровневые понятия аневризмы аорты, могут быть общими для нескольких модальностей (РКТА и МРТ). Результатом стало более быстрое обучение такой объединенной нейронной сети и улучшение диагностики заболеваний аорты [25]. Еще одним подходом к повышению точности анализа данных РКТА при расслоении аорты является многоступенчатая схема сегментации изображений для максимально корректного выделения «истинного» и «ложного» каналов, ветвей аорты, виртуального «выпрямления» аорты с использованием нескольких каскадных либо сверточных нейронных сетей [26, 27]. В похожих исследованиях на основании данных РКТА аорты и построения статистических моделей форм с последующим анализом разными методами машинного обучения и сверточными нейронными сетями были разработаны улучшенные алгоритмы сегментации аорты и система прогнозирования разрыва аневризмы ВА с целью персонализации принятия решения о плановом хирургическом лечении [28–31].

Применение методов машинного обучения и искусственного интеллекта в отношении ведения пациентов с заболеваниями грудной аорты не ограничивается анализом только лишь медицинских изображений, полученных на этапе обследования. Для больных с коарктацией аорты Nita C.-I. и соавторы (2021 г.) на основании результатов трехмерной ротационной ангиографии разработали методику виртуального гемодинамического моделирования, которая позволяет не только проводить полную гемодинамическую оценку, включая неинвазивный расчет давлений, но и виртуальные операции с прогностическим моделированием гемодинамического результата устранения коарктации [32]. На основа-

Таблица 1. Использование алгоритмов машинного обучения и методов искусственного интеллекта для прогнозирования, диагностики и лечения заболеваний аорты

Задача	Входящие данные	Метод машинного обучения	Источник
Прогнозирование и выявление заболевания грудной аорты			
Автоматическое определение анатомии грудной аорты и поиск предикторов осложнений	MPT (n = 60)	Анализ главных компонент, иерархическая кластеризация	Bruse J. L., 2017 [10]
Поиск связей между формой аорты и прогнозируемым риском разрыва аневризмы восходящей аорты	РКТА (n = 729)	Статистическая модель формы, анализ главных компонент, моделирование конечных элементов, линейная и логистическая регрессия, машина опорных векторов	Liang L., 2017 [28]
Мультимодальная сегментация изображений — объединение результатов РКТА и MPT	РКТА + MPT (n = 21)	Объединенная сверточная НС (раздельный анализ данных РКТА и MPT -> объединение промежуточных слоев из двух потоков, обрабатывающих признаки более высокого уровня для каждой модальности)	Wang D., 2018 [25]
Выделение паттернов расширения восходящей аорты, ассоциированных с ДАК	РКТА (n = 656)	Кластерный анализ, случайный лес	Wojnarski C. M., 2018 [24]
Улучшение и автоматизация сегментации расслоения аорты типа В	РКТА (n = 276)	Трехэтапная обработка с использованием 3 сверточных НС (U-Net архитектура): препроцессинг, процессинг с помощью трех НС, постпроцессинг	Cao L., 2019 [27]
Улучшенная трехмерная сегментация аорты	РКТА (n = 80)	Несколько последовательно выстроенных сверточных НС: 4 сети локализации (2D U-Net архитектура, 1 сеть предварительного анализа, 3 сети анализа изображений аксиальной, корональной и сагиттальной проекций), сеть слияния (2D вероятностные атласы с Гауссовым фильтром)	Fantazzini A., 2020 [29]
Автоматическое определение диаметра аорты	РКТА (n = 451)	Несколько последовательно выстроенных сверточных НС: сеть локализации (4 блока свертки, каждый состоящий из 3 сверточных слоев и 1 слоя обобщения-усреднения), сеть сегментации (V-Net архитектура, 9 сверточных слоев), сеть доработки сегментации (V-Net архитектура)	Adam C., 2021 [17]

Улучшение сегментации изображений, выделение истинного, ложного каналов, ветвей аорты, «выпрямление» аорты	РКТА (n = 120)	Две каскадные сверточные НС	Chen D., 2021 [26]
Оценка «нормальности» восходящей аорты	ЭхоКГ (n = 1112)	Линейная регрессия, одноклассовая машина опорных векторов, расчет традиционного Z-score и нового Q-score	Frasconi P., 2021 [19]
Прогнозирование разрыва стенки аорты	РКТА (n = 60), физические свойства аорты (n = 79)	Статистическая модель формы, анализ главных компонент, НС с двумя скрытыми слоями	Liu M., 2021 [30]
Улучшение диагностики и автоматизация извлечения информации	РКТА (n = 75)	Модифицированная U-Net архитектура с функцией привлечения внимания	Chandrashekar A., 2022 [9]
Сегментация данных РКТА и МРТ грудной аорты	РКТА (n = 1204), МРТ (n = 1345)	Двуслойная сверточная НС U-Net с заменяемыми ядрами модулем свертки X ResNet	Chen W., 2022 [31]
Выявление признаков активного (пери-)аортита	ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ (n = 75)	Логистическая регрессия, метод опорных векторов, случайный лес, метод k-ближайшего соседа, перцептрон, многослойный перцептрон, дерево решений, классификация гауссовского процесса	Duff L., 2022 [20]
Гемодинамические маркеры ДАК и ассоциированного расширения восходящей аорты	МРТ в режиме 4D flow (n = 115)	Последовательный прямой отбор, анализ главных компонент, иерархическая кластеризация, линейный дискриминантный анализ и случайный лес	Franco P., 2022 [22]
Автоматическая сегментация расслоения аорты на типы А, В и отсутствие расслоения	РКТА (n = 130)	Двухуровневая иерархическая сверточная НС: выявление расслоения (U-Net архитектура), классификация расслоения по Stanford (ResNeXt архитектура)	Huang L. T., 2022 [16]
Автоматическое определение диаметра аорты	РКТА (n = 1715)	Сверточная НС (U-Net архитектура)	Macruz F. B. C., 2022 [18]
Планирование хирургического лечения и прогнозирование осложнений			
Прогнозирование острой почечной недостаточности и параплегии после протезирования торакоабдоминальной аорты	РКТА (n = 212)	Логистическая регрессия, линейная машина опорных векторов, машина опорных векторов с гауссовым ядром, случайный лес*	Zhou C., 2020 [34]

Планирование TEVAR при коарктации аорты с оценкой гемодинамики исходно и после виртуальной «операции»	3D-ротационная ангиография (n = 6) 3D-ротационная ангиография (n = 6)	Линейная регрессия	Nita C.-I., 2021 [32]
Прогнозирование риска расширения дистального отдела аорты после TEVAR проксимального отдела нисходящей аорты при расслоении аорты типа В	РКТА (n = 503)	Логистическая регрессия, НС, случайный лес, машина опорных векторов	Zhou M., 2021 [36]
Прогнозирование осложнений и выбор момента операции	РКТА (n = 106)	Статистическое моделирование формы, вероятностные атласы, анализ главных компонентов	Catalano C., 2022 [15]
Прогнозирование реоперации после TEVAR при расслоении аорты типа В	РКТА, цифровая субтракционная ангиография, клинические данные (n = 192)	Экстремальный градиентный бустинг, адаптивный бустинг, линейная регрессия, случайный лес, метод К-ближайшего соседа, машина опорных векторов, рекуррентная НС	Dong Y., 2022 [37]
Автоматизированная сегментация аорты, планирование TEVAR, расчет диаметров, ангуляции, оптимальных посадочных зон	РКТА (n = 465)	Сверточная НС (3D U-Net архитектура)	Saitta S., 2022 [35]

Примечания: 18F-ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза; ВА — восходящая аорта; ДАК — двустворчатый аортальный клапан; МРТ — магнитно-резонансная томография; НС — нейронная сеть; ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография; РКТА — рентгеновская компьютерно-томографическая ангиография; ЭхоКГ — эхокардиография; n — число пациентов; TEVAR — транскатетерное вмешательство на грудной аорте. * — программа прогнозирования находится в открытом доступе в репозитории GitHub.

нии алгоритмов машинного обучения разработаны программы, позволяющие полностью автоматизировать планирование хирургического лечения аневризмы и расслоений грудной аорты, а также прогнозировать развитие периоперационных осложнений [33–37]. Некоторые алгоритмы машинного обучения, разработанные в течение последних 5 лет для улучшения прогнозирования, выявления и лечения патологии грудной аорты, приведены в таблице 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алгоритмы машинного обучения и искусственного интеллекта представляют собой весьма мно-

гообещающие инструменты для улучшения прогнозирования, диагностики и лечения заболеваний грудной аорты. Устойчивой современной тенденцией является пациент-ориентированная медицина, когда анамнез, жалобы, клинические проявления, результаты лабораторных и инструментальных исследований должны оцениваться многопрофильной группой экспертов, прежде чем будет сформирован план лечения. Судя по всему, если предоставить системам искусственного интеллекта достаточно большой объем данных, то они смогут превзойти врачей-людей в постановке диагнозов или составлении планов лечения. Задача становится еще более сложной, когда «большие данные», такие как омиксные данные, секвенирование микробиома, электрон-

ные истории болезни, социальные сети, цифровые фото- и видеоизображения, внедряются в процесс лечения пациентов [38, 39]. Интересными подходами являются веб-платформы искусственного интеллекта или приложения искусственного интеллекта для смартфонов, которые отвечают на вопросы пациентов, дают им советы о том, требует ли их состояние внимания медицинского персонала, и контролируют соблюдение режима приема лекарств [40, 41]. Что касается заболеваний грудной аорты, одним из направлений внедрения алгоритмов машинного обучения и искусственного интеллекта станет улучшение процесса сбора данных с включением в углубленный анализ больших групп пациентов, включая такие данные, которые ранее широко не использовались, например, автоматизированный сбор и анализ данных фотоплетизмографии, энтропии, параметров церебральной оксиметрии и вызванных потенциалов спинного мозга. Другим важным направлением, во многом определяющим результат анализа данных, является выбор и усовершенствование применяемого для этого алгоритма. «Простой» алгоритм оперирует ограниченным набором переменных, и от него трудно ожидать высокоточных прогнозов, которые можно экстраполировать на большую когорту пациентов. Реализованным подходом является усложнение алгоритмов, и часто для анализа используются комбинации (пайплайн) нескольких нейронных сетей. Дальнейшим направлением исследований в этой области может стать разработка самообучающихся алгоритмов, которые смогут, сохраняя преимущества одновременной регистрации нескольких десятков или сотен параметров, скорости обработки больших объемов данных, осуществлять одномоментный анализ всех параметров по принципу, наиболее приближенному к функционированию мозга человека, облегчая работу не только рентгенологов, но и врачей других специальностей. Нельзя забывать об ограничениях развития полностью автоматизированных систем, лежащих в этических и правовых плоскостях. Тем не менее, методы распознавания изображений и анализа данных, уже используемые в клинике, являются полезными инструментами, играющими роли консультантов по принятию клинических решений. Большие данные в области медицины, в частности, касающиеся заболеваний грудной аорты, неоднородны и постоянно пополняются, в результате людям трудно вручную эффективно их анализировать. В отличие от людей, искусственный интеллект обладает потенциалом для выполнения этой задачи и находит все большее применение в медицине и, вероятно, что он в итоге создаст эру до и после искусственного интеллекта в здравоохранении.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, et al. Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. *Jama*. 2011;306(10):1104–12.
2. Meffert P, Tscheuschler A, Beyersdorf F, et al. Characterization of serum matrix metalloproteinase 2/9 levels in patients with ascending aortic aneurysms. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2017;24(1):20–6.
3. Branchetti E, Bavaria JE, Grau JB, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end product identifies patients with bicuspid aortic valve and associated aortopathies. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34(10):2349–57.
4. Elefteriades JA. Editorial comment: biomarkers for diagnosis in thoracic aortic disease. *Cardiology clinics*. 28. Netherlands 2010. p. 221–2.
5. Peterss S, Bhandari R, Rizzo JA, et al. The Aortic Root: Natural History After Root-Sparing Ascending Replacement in Nonsyndromic Aneurysmal Patients. *The Annals of thoracic surgery*. 2017;103(3):828–33.
6. Rajput FA, Zeltser R. Aortic valve replacement. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
7. Sirajuddin S, Wang CK, Al-Abri Q, et al. Early results of a modified biological valved conduit for the Bentall procedure. *Journal of cardiac surgery*. 2019;34(6):412–8.
8. Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur VK. Overview of artificial intelligence in medicine. *Journal of family medicine and primary care*. 2019;8(7):2328–31.
9. Chandrashekar A, Handa A, Shivakumar N, et al. A deep learning pipeline to automate high-resolution arterial segmentation with or without intravenous contrast. *Annals of surgery*. 2022;276(6):e1017-lpagee27.
10. Bruse JL, Zuluaga MA, Khushnood A, et al. Detecting clinically meaningful shape clusters in medical image data: metrics analysis for hierarchical clustering applied to healthy and pathological aortic arches. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2017;64(10):2373–83.

11. Alhafez BA, Truong VTT, Ocazonez D, Sohrabi S, Sandhu H, Estrera A, et al. Aortic arch tortuosity, a novel biomarker for thoracic aortic disease, is increased in adults with bicuspid aortic valve. *International journal of cardiology*. 2019;284:84–9.
12. Condemì F, Campisi S, Viallon M, Relationship between ascending thoracic aortic aneurysms hemodynamics and biomechanical properties. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2019.
13. Della Corte A, Bancone C, Buonocore M, et al. Pattern of ascending aortic dimensions predicts the growth rate of the aorta in patients with bicuspid aortic valve. *JACC Cardiovascular imaging*. 2013;6(12):1301–10.
14. Krüger T, Sandoval Boburg R, Lescan M, et al. Aortic elongation in aortic aneurysm and dissection: the Tübingen Aortic Pathoanatomy (TAIPAN) project. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2018;54(1):26–33.
15. Catalano C, Agnese V, Gentile G, et al. Atlas-based evaluation of hemodynamic in ascending thoracic aortic aneurysms. *Applied Sciences*. 2022;12(1):394.
16. Huang LT, Tsai YS, Liou CF, et al. Automated Stanford classification of aortic dissection using a 2-step hierarchical neural network at computed tomography angiography. *European radiology*. 2022;32(4):2277–85.
17. Adam C, Fabre D, Mougin J, et al. Pre-surgical and post-surgical aortic aneurysm maximum diameter measurement: full automation by artificial intelligence. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2021;62(6):869–77.
18. Macruz FBC, Lu C, Strout J, et al. Quantification of the thoracic aorta and detection of aneurysm at CT: development and validation of a fully automatic methodology. *Radiology Artificial intelligence*. 2022;4(2):e210076.
19. Frasconi P, Baracchi D, Giusti B, et al. Two-dimensional aortic size normalcy: a novelty detection approach. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2021;11(2).
20. Duff L, Scarsbrook AF, Mackie SL, et al. A methodological framework for AI-assisted diagnosis of active aortitis using radiomic analysis of FDG PET-CT images: Initial analysis. *J Nucl Cardiol*. 2022;29(6):3315–31.
21. Bollache E, Guzzardi DG, Sattari S, et al. Aortic valve-mediated wall shear stress is heterogeneous and predicts regional aortic elastic fiber thinning in bicuspid aortic valve-associated aortopathy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;156(6):2112–20.e2.
22. Franco P, Sotelo J, Guala A, et al. Identification of hemodynamic biomarkers for bicuspid aortic valve induced aortic dilation using machine learning. *Comput Biol Med*. 2022;141:105147.
23. Masri A, Kalahasti V, Svensson LG, et al. Aortic cross-sectional area/height ratio and outcomes in patients with bicuspid aortic valve and a dilated ascending aorta. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2017;10(6):e006249.
24. Wojnarski CM, Roselli EE, Idrees JJ, et al. Machine-learning phenotypic classification of bicuspid aortopathy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;155(2):461–9.e4.
25. Wang D, Zhang R, Zhu J, et al. Neural network fusion: a novel CT-MR Aortic Aneurysm image segmentation method. *Proceedings of SPIE-the International Society for Optical Engineering*. 2018;10574.
26. Chen D, Zhang X, Mei Y, et al. Multi-stage learning for segmentation of aortic dissections using a prior aortic anatomy simplification. *Medical image analysis*. 2021;69:101931.
27. Cao L, Shi R, Ge Y, et al. Fully automatic segmentation of type B aortic dissection from CTA images enabled by deep learning. *European journal of radiology*. 2019;121:108713.
28. Liang L, Liu M, Martin C, et al. A machine learning approach to investigate the relationship between shape features and numerically predicted risk of ascending aortic aneurysm. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2017;16(5):1519–33.
29. Fantazzini A, Esposito M, Finotello A, et al. 3D automatic segmentation of aortic computed tomography angiography combining multi-view 2D convolutional neural networks. *Cardiovascular engineering and technology*. 2020;11(5):576–86.
30. Liu M, Liang L, Ismail Y, et al. Computation of a probabilistic and anisotropic failure metric on the aortic wall using a machine learning-based surrogate model. *Comput Biol Med*. 2021;137:104794.
31. Chen W, Huang H, Huang J, et al. Deep learning-based medical image segmentation of the aorta using XR-MSF-U-Net. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2022;225:107073.
32. Nita CI, Puiu A, Bunesco D, et al. Personalized pre- and post-operative hemodynamic assessment of aortic coarctation from 3D rotational angiography. *Cardiovascular engineering and technology*. 2022;13(1):14–40.
33. Talebi S, Madani MH, Madani A, et al. Machine learning for endoleak detection after endovascular aortic repair. *Scientific reports*. 2020;10(1):18343.
34. Zhou C, Wang R, Jiang W, et al. Machine learning for the prediction of acute kidney injury and paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Journal of cardiac surgery*. 2020;35(1):89–99.

35. Saitta S, Sturla F, Caimi A, et al. A deep learning-based and fully automated pipeline for thoracic aorta geometric analysis and planning for endovascular repair from computed tomography. *Journal of digital imaging*. 2022;35(2):226–39.

36. Zhou M, Shi Z, Li X, et al. Prediction of distal aortic enlargement after proximal repair of aortic dissection using machine learning. *Annals of vascular surgery*. 2021;75:332–40.

37. Dong Y, Que L, Jia Q, et al. Predicting reintervention after thoracic endovascular aortic repair of Stanford type B aortic dissection using machine learning. *European radiology*. 2022;32(1):355–67.

38. Larentzakis A, Lygeros N. Artificial intelligence (AI) in medicine as a strategic valuable tool. *The Pan African medical journal*. 2021;38:184.

39. Semenova D, Zabirnyk A, Lobov A, et al. Multi-omics of in vitro aortic valve calcification. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:1043165.

40. Aguiar M, Trujillo M, Chaves D, et al. mHealth apps using behavior change techniques to self-report data: systematic review. *JMIR mHealth and uHealth*. 2022;10(9):e33247.

41. Labovitz DL, Shafner L, Reyes Gil M, et al. Using artificial intelligence to reduce the risk of nonadherence in patients on anticoagulation therapy. *Stroke*. 2017;48(5):1416–9.

Информация об авторах:

Успенский Владимир Евгеньевич, д.м.н., заведующий НИЛ заболеваний аорты и аортального клапана Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сапранков Валерий Леонидович, очный аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мазин Виктор Игоревич, очный аспирант кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Филиппов Алексей Александрович, к.м.н., младший научный сотрудник НИЛ заболеваний аорты и аортального клапана ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Боярская Надежда Владимировна, младший научный сотрудник НИГ молекулярных механизмов кальцификации НЦМУ «Центр персонализированной медицины»;

Малашичева Анна Борисовна, д.б.н., заведующий НИЛ кардиологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Uspenskiy Vladimir E., MD, PhD, Head of the Research Laboratory for Aorta and Aortic Valve Diseases, Institute of Heart and Vascular Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Saprankov Valery L., full-time postgraduate student of the Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Mazin Victor I., full-time postgraduate student of the Department of Cardiovascular Surgery at the Almazov National Medical Research Centre;

Filippov Alexey A., MD, Candidate of Medical Sciences, junior researcher, Research Laboratory for Aorta and Aortic Valve Diseases, Institute of Heart and Vascular Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Boyarskaya Nadezhda V., junior researcher, Research Group for Molecular Mechanisms of Calcification, World-Class Research Centre for Personalized Medicine;

Malashicheva Anna B., MD, PhD, Head of Research Laboratory of Cardiology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Moiseeva Olga M., MD, PhD, Director of the Institute of Heart and Vascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 378.14

ОСОБЕННОСТИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧА НА БАЗЕ НАЦИОНАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА

**Алексеева Т. М.¹, Панина Е. Б.¹, Краснов А. А.¹, Топузова М. П.¹,
Поспелова М. Л.¹, Терновых И. К.¹, Портник О. А.¹, Малько В. А.¹,
Шустова Т. А.¹, Кулаковская И. О.², Лаптев М. И.¹, Кухарчик Г. А.¹,
Пармон Е. В.¹**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Автономная некоммерческая организация высшего образования «Восточно-Европейский институт психоанализа», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Портник Ольга Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: portik_oa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 05.04.2023
и принята к печати 26.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Успешное обучение современных студентов требует большой погруженности преподавателей в процесс, который постоянно преобразуется, приобретает новые свойства, встречается с новыми вызовами. Так, цифровые технологии, онлайн-обучение являются уже естественной средой коммуникаций, а обучающиеся мотивированы на саморазвитие и самовыражение. Традиции российской медицинской школы вместе с современными тенденциями развития образования создают предпосылки для применения наиболее успешных форм обучения, развивающих мышление и навыки, необходимые для профессиональной деятельности.

В настоящей статье авторы представили опыт организации обучения по программе специалитета на базе кафедры неврологии и психиатрии с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Сформулированы выводы на основании результатов анкетирования преподавателей и студентов по основным характеристикам учебного процесса. Проанализирована роль применения интерактивных и дистанционных технологий: методик онлайн-обучения, видеолекций, цифровых сервисов, других digital-технологий. Проанализирована роль самостоятельного образования, представлены наиболее удачные формы проверки знаний, особенности развития коммуникативных навыков, возможности освоения компетенций, необходимых для профессиональной деятельности. Отдельно проанализированы интерес

студентов к научной работе, активность участия в студенческом научном клубе, возможность роста заинтересованных обучающихся в профессиональном и педагогическом аспектах. Представленные данные проиллюстрировали успешность впервые проводимого эксперимента по подготовке врачей на базе научного учреждения.

Ключевые слова: научное учреждение, подготовка врача, профессиональные компетенции, цифровизация обучения.

Для цитирования: Алексеева Т.М., Панина Е.Б., Краснов А.А., Топузова М.П., Поспелова М.Л., Терновых И.К., Порттик О.А., Малько В.А., Шустова Т.А., Кулаковская И.О., Лаптев М.И., Кухарчик Г.А., Пармон Е.В. Особенности профессиональной подготовки врача на базе национального медицинского исследовательского центра. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023;3(3):144-155. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-144-155.

SPECIFICS OF DOCTOR'S PROFESSIONAL TRAINING ON THE BASIS OF THE NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER

Alekseeva T. M.¹, Panina E. B.¹, Krasnov A. A.¹, Topuzova M. P.¹, Pospelova M. L.¹, Ternovykh I. K.¹, Portik O. A.¹, Malko V. A.¹, Shustova T. A.¹, Kulakovskaya I. O.², Laptev M. I.¹, Kukharchik G. A.¹, Parmon E. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² East European Institute of Psychoanalysis, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Portik Olga A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: portik_oa@almazovcentre.ru

Received 05 April 2023; accepted 26 April 2023.

ABSTRACT

Successful education of modern students requires great immersion of teachers in a process that is constantly changing, acquiring new properties, and meeting new challenges. So, digital technologies, online learning are already a natural communication environment, and students are motivated for self-development and self-expression. The traditions of the Russian medical school, together with modern trends in the development of education, create the prerequisites for the application of the most successful forms of education that develop the thinking and skills necessary for professional activity.

In this article, the authors presented the experience of organizing training under the specialist's program on the basis of the Department of Neurology and Psychiatry with the clinic of the Institute of Medical Education of the Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation. Conclusions are formulated on the basis of the results of questioning teachers and students on the main characteristics of the educational process. The role of interactive and distance technologies is analyzed: online learning methods, video lectures, digital services, and other digital technologies. An analysis of the role of independent education, the most successful forms of knowledge testing, features of the development of communication skills, and the possibilities of mastering the competencies necessary for professional activity are presented. Separately, the interest of students in scientific work, the activity of participation in the student scientific club, the possibility of growth of interested students in professional and pedagogical aspects are analyzed. The presented data illustrated the success of the first experiment on the training of doctors on the basis of a scientific institution.

Key words: digital technologies in education, doctor training, professional competencies, scientific institution.

For citation: Alekseeva TM, Panina EB, Krasnov AA, Topuzova MP, Pospelova ML, Ternovykh IK, Portik OA, Malko VA, Shustova TA, Kulakovskaya IO, Laptev MI, Kukharchik GA, Parmon EV. Specifics of doctor's professional training on the basis of the national medical research center. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):144-155. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-144-155.

Введение

Развитие медицины в современном обществе зависит от качества и эффективности подготовки врача в медицинских образовательных учреждениях. Его концептуальной основой являются непрерывность, приоритетность, технологичность и внедрение передовых педагогических технологий. Анализируя новые вызовы, стоящие перед современным медицинским образованием, С. В. Петров с соавторами выделяет основные противоречия, препятствующие методологическому развитию учебного процесса [1]. Во-первых, это несоответствие между потребностью практической медицины в клиницистах с высоким уровнем естественнонаучной подготовки и недостаточной представленностью в структуре профессионального медицинского образования системных принципов обучения таких специалистов; во-вторых, это сложности в интеграции «традиционных» узко дисциплинарных подходов к подготовке медицинских специалистов и объективной необходимости обеспечения целостного, широкого кругозора современного врача [1, 2]. Несмотря на широкую распространенность новых, в том числе компьютеризированных, форм обучения, наблюдается снижение успеваемости студен-

тов медицинских вузов [3, 4]. Кроме того, в связи с усложнением и расширением арсенала новых методов диагностики и лечения, существует постоянная необходимость в обновлении материальной и теоретической базы медицинских вузов [5, 6]. Для разрешения этих противоречий в системе высшего медицинского образования оформляются новые регуляторы, такие как профессиональные стандарты, компетентностный подход, цифровизация общества и появление электронных технологий образования, изменения ценностно-смыслового пространства образования с акцентом на самостоятельность обучающихся [7, 8].

Площадкой для решения обозначенных проблем могут стать медицинские факультеты на базе многопрофильных университетов, имеющие базу для фундаментально-теоретической подготовки в естественнонаучной сфере, организацию и университетские клиники с качественно новым уровнем оснащения и комплектования, превышающим возможности лечебных учреждений практического здравоохранения [9]. Еще более перспективной в этой связи представляется подготовка высших медицинских кадров на базе научных центров, проводящих фундаментальные и клинические науч-

ные исследования в различных областях медицины и имеющих полноценные клинические базы.

Для практического подтверждения перспективности такого направления в 2018 году Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова стал экспериментальной площадкой по реализации образовательной программы высшего медицинского образования по программе специалитета «Лечебное дело». По прошествии четырех с половиной лет стало очевидным, что эксперимент не просто жизнеспособен, но и успешен, что отразилось в законодательной инициативе Совета Федерации о предоставлении права научным центрам осуществлять образовательную деятельность по программам специалитета. Это глобальное и очень значимое решение стало результатом конкретной деятельности кафедр Института медицинского образования Центра им. В. А. Алмазова. Одним из таких «кирпичиков» в построении фундамента образовательного процесса стала работа кафедры неврологии и психиатрии с клиникой, которая существует уже пять лет.

Цель исследования

Проанализировать опыт реализации образовательной программы высшего медицинского образования по программе специалитета «Лечебное дело».

Материал и методы исследования

Проанализированы результаты преподавания дисциплин «Медицинская психология» студентам 3 курса в течение 2 лет, «Неврология» — студентам 4 курса (1,5 года), «Психиатрия» — студентам 5 курса (полгода). Для того чтобы подкрепить анализ фактическим материалом, кафедра разработала анкету для обучающихся и преподавателей. Анкетирование проводилось анонимно и добровольно. Ответы на вопросы дали 61 студент и 12 преподавателей кафедры. В статье авторы подкрепляют анализ деятельности кафедры результатами этого опроса.

Результаты исследования и их обсуждение

Основным принципом организации работы в Центре им. В. А. Алмазова всегда была интеграция науки и клинической деятельности. Основу коллектива составляли научные сотрудники и врачи, имевшие опыт преподавания на последипломных уровнях образования — ординатуре, аспирантуре, дополнительном последипломном образовании. Однако студенты — это совсем другой пласт обучающихся по возрасту, мотивациям и по способностям, требующий от наставника большей погруженности именно в педагогический про-

цесс. Основанная в 2017 году кафедра неврологии и психиатрии имела в этом плане некоторые преимущества, так как могла подбирать сотрудников с учетом этого запроса. На работу пришли научные сотрудники, имеющие большой опыт преподавания в медицинских вузах, знающие, как организовать учебный процесс именно на специалитете. Это позволило недавно созданной кафедре собрать, сохранить и применить лучшее из традиций образовательного процесса уже существующих школ Санкт-Петербурга: Северо-Западного государственного университета им. И. И. Мечникова, Государственного педиатрического медицинского университета, Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Огромным преимуществом кафедры, развивающейся на платформе научного центра, явилась возможность использовать для обучения современные образовательные технологии и высокотехнологичную клиническую базу, не всегда доступные в других учебных учреждениях.

Согласно теории поколений, авторами которой являются американские исследователи В. Штраус и Н. Хоув, каждые 20 лет рождаются люди, опыт и мировоззрение которых не схожи с ценностями и убеждениями предшественников [10]. Эти различия между поколениями учитываются в практике образовательного процесса. Студентами Центра являются представители поколения зумеров, для которых цифровые сервисы и digital-технологии, онлайн-обучение являются естественной средой коммуникаций [11]. Большинство зумеров не любят концентрироваться на академических длинных текстах, они быстро обучаются, мотивированы на саморазвитие и самовыражение. С учетом понимания этой концепции, руководство кафедры неврологии и психиатрии организует профессиональную подготовку в соответствии с ценностями такого поколения. Это реализуется в применении дистанционных информационно-коммуникационных технологий: создании электронной библиотеки, увеличении роли самостоятельного образования студентов с использованием дистанционного портала, технической оснащенности учебных залов, использовании видеолекций, digital-интерактивных приемов обучения.

В распоряжении студентов и педагогов имеется богатая электронная библиотека с простым доступом ко всем ресурсам: электронным учебникам, дополнительной литературе, электронным базам данных, откуда обучающиеся могут получать и базовую, и самую современную научную медицинскую информацию. Проведенный опрос показал, что 54,1 % студентов против 45,9 % считают учебники на бумажном носителе ненужными

и предпочитают электронные, и только 11,5 % отдают им предпочтение в качестве главного источника получения теоретической информации. При этом использование электронных учебников для получения теоретических знаний заняло третье место по удобству и информативности после видеолекций и разработанных кафедрой пособий, а необходимость и важность их использования в учебном процессе отметили 86,3 %. Интересно, что в этом вопросе имеется существенное расхождение с мнением преподавателей и ординаторов, которые высказались за необходимость использования бумажных учебников в 100 % (преподаватели) и в 81,6 % (ординаторы). Отдавая явное предпочтение бумажным учебникам, преподаватели, тем не менее, в 91,7 % признают необходимость использования электронных учебников, как второго по значимости (после доступа в интернет для поиска научных ресурсов, отмеченного в 100 %) источника информации. Радикальные отличия мнений студентов и преподавателей по вопросу применения электронных или бумажных учебников также показывают разницу восприятия материала между поколениями. Студенты предпочитают дистанционный способ работы с учебной литературой из-за удобства использования (за бумажными учебниками нужно ездить в библиотеку и часто менять к каждому циклу) и возможности работать с несколькими источниками одновременно. После выбора специализации преобладает желание иметь «свою» справочную библиотеку, не все учебники и монографии доступны в электронном виде, что, вероятно, определяет выбор преподавателей и ординаторов. Для представителей старшего поколения, возможно, также играет роль и сила привычки. Не исключено, что в ответ на этот вопрос внесло свой вклад и подорожание бумажной печатной продукции в последние годы.

В попытке развить или увеличить самостоятельность обучающихся в получении профессиональной информации, оптимально организовать рабочее время, кафедра отвела большую роль дистанционному образовательному portalу, где сотрудники кафедры размещают методические и учебные пособия, подготовленные кафедрой, и материалы для самостоятельной работы: контрольные задания в виде ситуационных задач, тестов, таблиц для заполнения, презентации по темам занятий, содержащие схемы, рисунки, фотографии. Наличие дистанционного portalа существенно оптимизировало организацию самостоятельной работы студентов и в части подготовки к занятиям, и в выполнении контрольных процедур. Такая организация контроля требует больших временных затрат

от преподавателей и провоцирует на использование преимущественно тестовых заданий и ситуационных задач, имеющих выбор ответа. Несомненным преимуществом таких заданий является автоматическая проверка и объективность оценивания. Недостатком, помимо общеизвестной невозможности проверить глубину знаний и вероятности угадывания, является ограничение возможности развивать клиническое мышление. Поэтому кафедра использует различные формы заданий: с выбором ответа, кейсы, заполнение таблиц и определение симптомов по фотографиям. Грамотно составленная задача позволяет проверить не только набор знаний, но и умение применять клиническое мышление: рассуждать, логически мыслить, анализировать ситуацию. 39,3 % ответивших на вопросы анкеты считают, что решение ситуационных задач является эффективной формой для усвоения и запоминания необходимой информации.

Для применения современных образовательных методик техническая оснащенность учебных залов также невероятно важна. Во время занятий преподаватели имеют возможность иллюстрировать рассказ показом презентаций, фотографий пациентов, демонстрировать видео- и аудиозаписи, ряд учебных помещений оснащен современными компьютерами системы «teach touch», что делает показ более репрезентативным. Наличие у всех студентов планшетов, которые они безвозмездно получают на первом курсе, позволяет использовать все возможности дистанционного образования прямо во время занятия.

Цифровизация общества имеет и обратную сторону, у преподавателей — неврологов и психиатров не может не вызывать беспокойства тот факт, что использование преимуществ технического прогресса неминуемо приводит к ослаблению таких навыков обучающихся, как письмо, распространенная устная речь, тренировка памяти, устный счет. С некоторыми «теряющимися» навыками приходится мириться, особенно это касается навыка грамотного письма. На смену письму приходит быстрая печать, на наших глазах происходит вытеснение письменной речи и из студенческих конспектов, и из медицинской документации.

Преподавателям приходится учитывать и устаревание некоторых традиционно используемых для преподавания дисциплины понятий и образных выражений. Например, термины «телеграфный стиль» и «словесная окрошка», используемые для характеристики речевых нарушений, некоторые пословицы, метафоры понятны не всем современным студентам и требуют от преподавателей поиска полноценной замены. В свою очередь сту-

денты и молодые преподаватели расширяют лексикон старшего поколения словами, связанными с новыми информационными технологиями и компьютерной техникой, количество которых стремительно возрастает.

Для тренировки речи, умения грамотно формулировать свои мысли, общения с аудиторией одной из форм обучения является подготовка сообщения на определенную тему. Такая форма работы не выполняется без современных технических средств. Студенты самостоятельно ищут необходимые литературные источники, готовят иллюстрирующие материалы в электронном виде, устно докладывают материал, отвечают на вопросы. Навык общения отрабатывается и во время сбора анамнеза у пациентов.

Еще одной полезной формой работы на занятии, развивающей и мышление, и коммуникативные навыки, являются мини-дискуссии (выбор 42,6 % респондентов в качестве оптимальной формы усвоения информации), которые можно устраивать при обсуждении ответов на задания самостоятельной работы, при обсуждении пациента, при просмотре видеозаписи. За пять лет работы сотрудники кафедры собрали достаточно большую видеотеку, с фрагментами записей осмотров пациентов, что позволяет иллюстрировать темы, касающиеся как типичных, часто встречающихся синдромов и заболеваний, так и орфанных (редких, затрагивающих небольшую часть популяции) болезней, что особенно ценно, так как не всегда во время занятий есть возможность увидеть пациентов с редкой патологией. Во время такой демонстрации при необходимости можно несколько раз вернуться к наиболее важным моментам, что далеко не всегда можно сделать, осматривая реального пациента.

Еще одной формой работы является запись видеолекций. На кафедре записан практически весь лекционный курс, который выложен для студентов в свободном доступе. Как показал опрос, большинство студентов (63,9 %) считает видеолекцию наиболее удобной формой представления лекционного материала. Основным преимуществом является возможность повторных просмотров лекции неограниченное количество раз. Недостаток видеолекции заключается в необходимости ее регулярного обновления, но учитывая, что в Центре сохраняется форма очных лекций, у лектора всегда есть возможность донести самую последнюю информацию именно там. Есть точка зрения, что если студентам предоставить материал лекции в свободный доступ, то на очную лекцию придут только самые организованные обучающиеся. Но вот студенты на вопрос: нужны ли лекции как форма представления материала, выбрали ответы, что это зависит

от лектора (44,3 %), зависит от темы (23,0 %) или просто, что нужны (23,0 %). Только 9,8 % высказались против лекций вообще. Поэтому конструктивным решением для повышения привлекательности лекций будет стремление совершенствовать методику лекций, использовать интерактивные приемы, выбирать интересную тематику, а не решать вопрос с помощью обязательного посещения.

Размещение видеолекций на портале помогло кафедре решить еще одну проблему. Представление лекций происходит в течение фактически всего семестра. А практические занятия организованы по цикловому принципу. Это создает проблему очередности изучения материала на практическом занятии и разбора той же темы на лекции. Большинство студентов сначала разбирают материал на практических занятиях, работают с пациентами, пишут историю болезни, а уже потом, по прошествии иногда месяцев, слушают лекцию. Такой проблемы не возникает, если изучение дисциплины организовано таким образом, что цикл включает в себя и лекции, и все практические занятия, и экзамен по дисциплине в одно время. Однако для реализации такой системы потребовался бы существенно больший кадровый и аудиторный потенциал. Поэтому на данном этапе размещение в свободном доступе видеолекций позволяет студентам более эффективно готовиться к любой теме.

Запрос современных студентов на интерактивные и дистанционные технологии очень высок, что подтвердил опрос, проведенный кафедрой. В порядке убывания студенты отметили необходимость дистанционных лекций (88,5 %), электронных учебников (86,9 %), симуляторов (73,8 %), электронный учет оценок (ведомости) (73,8 %) и доступ в интернет для поиска информации (72,1 %). Менее привлекательной является возможность дистанционного общения с преподавателем (50,8 %), и всего 36,1 % оказались поклонниками самостоятельного дистанционного выполнения контрольных заданий. Преподаватели выбрали те же категории, но приоритеты расставили несколько по-иному: 100%-ное предпочтение получил доступ в интернет, далее электронный учебник (91,7 %), симуляторы (66,7 %), и последнее место в топ-четыре разделили дистанционные лекции и самостоятельное дистанционное выполнение контрольных заданий по 58,3 %. Расхождение во взглядах на дистанционные лекции не вступает в противоречие, а скорее, иллюстрирует закономерное иерархическое расположение преподавателя и студента в системе образования. На вопрос: зачем нужны лекции, большинство студентов выбрали ответ, что преподаватель выбирает только нужную информацию

и расставляет нужные акценты (75,4 %); еще 32,8 % отметили, что это эффективный и быстрый способ получения информации; и 52,9 % признались, что лекции им нужны, чтобы не тратить время на поиск информации в других источниках. Подобный выбор вполне объясним и логичен, вероятно, такой ответ иллюстрирует не только желание студентов воспользоваться качественным готовым материалом, в чем нет ничего плохого, но отражает потребность в помощи при поиске и отборе информации и, возможно, нехватку времени при современном темпе жизни студентов.

Перечисленные информационно-коммуникационные методы, используемые в профессиональном медицинском образовании, доказали свою востребованность и будут развиваться и совершенствоваться по мере развития информационных технологий. Преимущества дистанционного образования особенно проявились во время пандемии и позволили, не без определенных потерь, но без существенного ущерба продолжать обучение. Это высоко оценили и преподаватели, и обучающиеся. Среди преимуществ дистанционного обучения студенты отметили непрерывность образовательного процесса (90,2 %) и возможность повторного ознакомления с материалом (90,2 %), почти для такого же количества (88,5 %) важна возможность участия в образовательном процессе из любого места. Очень близкие результаты показал опрос преподавателей — 91,7 %, 75,0 % и 75,0 % соответственно. Полученные данные вполне очевидны и никак не расходятся с уже известной точкой зрения [12]. Надо сказать, что после снятия карантинных ограничений во многих технических вузах дистанционный формат занятий в определенной степени сохранился. Однако переход на полное дистанционное образование имеет ряд существенных недостатков, и именно в медицинских образовательных учреждениях они оказались очень значимыми. Самым главным недостатком, и по мнению студентов (73,8 %), и по мнению преподавателей (91,7 %), является невозможность осваивать практические навыки. Самым эффективным методом обучения студенты считают работу с реальным пациентом, на второе место поставили использование опорных конспектов и схем на доске и на третье — дискуссии по теме занятия. Дистанционные технологии позволяют осуществлять вторую из названных методик, третья теряет в качестве, но тоже возможна. Что касается самой важной в медицинском образовании методики — работы с пациентом, здесь частично могла бы помочь телемедицина, но в условиях жесткой сетки расписания и количества отведенных на дисциплины часов такая форма работы на сегод-

няшний день в условиях полного дистанционного образования не представляется реализуемой.

А вот вопрос про необходимость очного контакта между студентами и преподавателями показал полное расхождение взглядов: преподаватели видят такую необходимость в 100 %, в то время как студенты только в 26,2 %. Если рассматривать эти ответы в контексте именно дистанционного преподавания, то объяснение позиции преподавателей кроется в отсутствии непосредственной сиюминутной обратной связи с обучающимися, невозможности быстро реагировать на восприятие объясняемого материала, потере эмоциональной составляющей общения. Передача информации всегда более затратное действие по сравнению с ее приемом.

Еще одним преимуществом научного центра является возможность самостоятельно вырастить и отобрать лучшие педагогические кадры. На протяжении четырех лет среди относительно большого, по современным меркам, количества поступающих в ординатуру (в настоящее время на кафедре обучается 52 ординатора), а затем в аспирантуру, каждый год появляются талантливые, способные и мотивированные обучающиеся, которые хотят в своей будущей профессии сочетать научную, клиническую и педагогическую деятельности. Сегодня из 8 преподавателей, ведущих практические занятия на специалитете по дисциплине «неврология», 50 % — это обучавшиеся на кафедре бывшие ординаторы и аспиранты. Учитывая, что количество поступающих в Центр студентов продолжает увеличиваться, кафедра сможет и дальше наращивать свой кадровый потенциал, включая в долгосрочные планы по воспитанию кадров и нынешних студентов.

Личность наставника, его знания и умения, профессиональный опыт имеют решающее значение в профессиональной подготовке и воспитании молодежи. Как показал опрос студентов и преподавателей, самое большое значение они придают такому качеству преподавателя, как умение доступно, простым языком объяснять необходимый материал (91,8 % и 100 % соответственно). Такие способности могут быть как природным даром, так и приобретенным навыком. В последнем случае для их развития требуется наставник, с которого можно взять пример. Посещая занятия старших коллег, молодежь перенимает опыт, приемы преподавания традиционной медицинской вузовской школы и параллельно пополняет свои профессиональные знания. Молодым преподавателям тоже есть чем поделиться, они являются неиссякаемым источником идей, уже реализованных (студенческий научный клуб), находящихся в разработке (подготовка студенческой олимпиады) и будущих (написание учебника

в блок-схемах). Личностные и врачебные профессиональные качества заняли второе место с небольшим отрывом в пользу первых (49,1 % и 45,9 %), далее следует справедливость оценки знаний и отсутствие субъективизма (40,9 %) и совсем не важными качествами оказались возраст преподавателя (8,1 %) и его регалии (ученые степень и звание) (0,16 %). Свободное владение современными техническими средствами — довольно важное качество педагога — по мнению студентов (36,0 %), в то время, как только 8,3 % педагогов оценили это качество высшим баллом. Таким образом, оптимальный по возрасту взаимодополняющий коллектив можно считать одним из важных факторов для создания благоприятной и эффективной рабочей атмосферы.

Доминирующей современной точкой зрения о конечной цели образовательного процесса в подготовке врача является освоение обучающимися необходимых компетенций. Компетентностный подход к определению результатов образовательного процесса пришел на смену знаниевому и ставит на первый план не информированность обучающегося, а способности к освоению им навыков и умения решать практические профессиональные задачи. Родоначальником компетентностного подхода является профессор Д. Макклеланд, предложивший основные характеристики компетенций — они должны быть измеримыми и надежно отличать лучших работников от средних и худших [13]. Этот подход был полностью реализован в программе исследований Л. Спенсера-младшего и С. Спенсера. Они предложили следующее определение компетенций: базовые качества индивида, влияющие на эффективность и (или) качество выполняемой им деятельности [14]. Выделены ключевые позиции — это знания, которыми обладает человек в определенных содержательных областях, навыки как способности выполнять определенные физические или умственные задачи и мотивы, которые определяют поведение человека, его направленность на достижение результата. В понимании компетентностного подхода как результата образовательного процесса предлагаем ориентироваться именно на данную теорию.

Сегодня медицинские вузы выпускают студентов 6 курса, которые, пройдя первичную аккредитацию, получают право работать терапевтами амбулаторного звена. Очевидно, что врач-терапевт в своей практической деятельности должен решать задачи, часто связанные с необходимостью организовать грамотную логику пациента, провести нужное обследование и направить к узкому специалисту. То есть педагог профильной клинической кафедры должен научить компетенциям по своей специальности, но в условиях отведенного на дис-

циплину времени ограничиться рамками, необходимыми для врача общей практики. Преподавателю приходится учитывать разные способности и мотивацию студентов, все это неминуемо приводит к необходимости ориентироваться во время занятий на средний уровень обучающихся.

Но и в этом вопросе у научного центра есть определенные преимущества. Во-первых, малое количество студентов в группе, максимальное — 10 обучающихся (а есть группы и по 8–9 человек). Безусловно, по сравнению с 13, а то и 15 обучающимися в группе в других вузах, возникает возможность, если и не персонифицированно, то более эффективно донести информацию и проконтролировать ее усвоение. Это же создает больше удобства в работе с пациентом, когда нужно в присутствии всей группы провести осмотр в палате. Во-вторых, в Центре существуют возможности для реализации запросов той части студентов, кто хочет более углубленно изучить предмет. В рамках отведенных программой аудиторных часов осуществить это невозможно, их едва ли хватает для формирования узкоспециализированных компетенций, необходимых терапевту. Как отозвался один студент, изучение частной неврологии напомнило ему «галоп по Европам», и он посетовал, что в преподавании можно было ориентироваться на тех, кто в дальнейшем хочет посвятить себя неврологии. Для осуществления персонифицированного подхода к обучающимся кафедра организовала студенческий научный клуб, участники которого имеют возможность приобщиться более детально к будущей профессии, познакомиться с некоторыми специальными практическими навыками и начать заниматься научной деятельностью.

Отношение студентов к научной работе можно проиллюстрировать следующими результатами ответов. Заниматься в будущем наукой собираются 36,1 % опрошенных и совместить это с преподавательской карьерой планируют еще 27,9 %. С одной стороны, такой большой процент связан с тем, что часть абитуриентов целенаправленно поступала именно в учебное заведение, организованное в научном центре, желая посвятить себя науке. С другой стороны, возможность подключаться к научной деятельности, предоставляемая в Центре Алмазова, начиная с первого курса, привлекла к этой работе часть студентов уже после поступления. При этом 53,3 % обучающихся считают, что начинать заниматься наукой можно на любом курсе, не обязательно определяться со специализацией, можно менять направления научного поиска, и только 15 % рату- ют за максимально раннее начало такой деятельности. Выбор большинства студентов (65,6 %) по-

казал, что научная работа полезна как таковая, без привязки к конкретному направлению. Основной посыл: научная деятельность «желательна, так как структурирует мыслительный процесс», аналогичную позицию занимают и преподаватели (91,7 %). Утверждение о том, что «без занятий наукой не может быть хорошего врача» разделяет всего 13,1 % ответивших. Видимо, связь цепочки «хороший врач», «клиническое мышление» и «структурированный мыслительный процесс» прослеживается не всеми студентами, но, тем не менее, важность последнего для профессии очевидна многим. 34,4 % студентов считают, что без занятий наукой не сделать хорошую карьеру, и только 8,2 % посчитали науку лишней для врачебной деятельности.

Очевидно, что привлечь всех студентов непосредственно к научному поиску невозможно и не нужно. Но даже нахождение обучающегося в «околонаучной» атмосфере должно иметь позитивное воспитательное значение. Приобщение к такой атмосфере может происходить опосредованно через постоянный контакт с преподавателями, ведущими научную работу, получение во время лекций и занятий современной научной информации, осмысление ее значения для практической медицинской деятельности. Профессорский кадровый состав позволяет привлекать к чтению лекций специалистов экспертного класса в различных направлениях медицины, активно занимающихся научным поиском и использующих на занятиях самые современные научные данные. Студенты могут участвовать в научных конференциях, дискуссиях, конкурсах как в качестве участников, так и слушателей. Для кого-то выступление однокурсников может стать побудительным мотивом попробовать самому. Занятия наукой способствуют гармоничному развитию личности, воспитывают волевые качества, уверенность в принятии решений. Именно эти характеристики многие учащиеся (77,0 %) хотят развить в себе за время обучения в Центре. О развитии коммуникативных навыков мечтают 72,1 % ответивших, и именно участие в научных проектах может в этом помочь. Таким образом, приобщение студентов к научной деятельности и их непосредственное участие в научных проектах, развивая в обучающихся приверженность доказательному подходу в принятии решений, способность к их самостоятельному поиску, необходимые личностные качества являются залогом их будущей профессиональной успешности и конкурентоспособности.

Несомненным преимуществом Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова является наличие в нем хорошо оснащенного аккредитационно-симуляционного

центра, на базе которого проводится первичная специализированная аккредитация специалистов. Уже несколько лет выпускники ординатуры кафедры неврологии и психиатрии с клиникой проходят аккредитацию на его базе. В настоящее время идет подготовка к осуществлению на базе аккредитационно-симуляционного центра и первичной аккредитации. Уже через год в профессиональное медицинское сообщество войдут первые врачи, полностью воспитанные в научном центре.

Научный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова — один из известнейших российских брендов. Таким он стал задолго до начала образовательного эксперимента по обучению студентов, но признание в медицинской и научной среде и популярность среди населения, безусловно, явились существенным фактором привлечения абитуриентов в первый год набора. В дальнейшем подключился фактор передачи информации о преимуществах и недостатках обучения «из уст в уста», сформировался негласный рейтинг учебного заведения, что, несомненно, играет не последнюю роль в выборе абитуриентов. В ходе приемной кампании 2022 года был зафиксирован рекордно высокий конкурс — 57 человек на место, что косвенно может отражать и удовлетворенность образовательным процессом тех, кто уже учится. Но главный результат такого конкурса — это возможность держать высокую планку вступительного балла и принимать на обучение наиболее мотивированных и способных абитуриентов. Для поддержания таких показателей важное значение имеет вклад каждой структурной единицы Центра. Поэтому весь приведенный выше анализ не имел бы практического значения, если бы кафедра неврологии и психиатрии с клиникой не получила бы достаточно высокую оценку от обучающихся. По откликам студентов, на «отлично» и «хорошо» оценили удовлетворенность теоретическим материалом, предоставляемым кафедрой, 97,6 %, практической подготовкой — 93,0 % и интерактивными методами обучения — 95,3 % ответивших.

Ответы студентов на вопросы анкеты, даже несмотря на далеко не полный охват аудитории, показали, что кафедра движется в правильном направлении, создав плодотворную почву для размышлений, и задали вектор для дальнейшего улучшения подготовки медицинских кадров на кафедре.

Заключение

Подводя итог опыту работы кафедры со студентами, можно сделать главный вывод: впервые проведенный эксперимент по обучению медицинским специальностям на базе научного учреждения ока-

зался успешным и жизнеспособным. Преподавание на уровне специалитета в научном центре организовано с учетом традиций российской медицинской школы и в соответствии с современными тенденциями развития образования. Руководство и преподавательский состав кафедр постоянно расширяют и внедряют новые формы и методы обучения студентов, что из года в год ведет к улучшению качества медицинского образования и увеличению количества поступающих, желающих обучаться в Центре. Проведенный анализ показал, что профессиональная подготовка врача в научном центре не только не уступает таковой, проводимой в традиционных медицинских образовательных учреждениях, но и имеет ряд преимуществ в виде совмещения образовательной, клинической и научной работы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Petrov SV, Balakhonov AV, Molitvin MN, Fionik OV. Modern problems of higher medical education. Part 1. State standards of higher professional education and higher medical education. Vestn. St. Petersburg university. 2006;2:129–136. In Russian [Петров С.В., Балахонов А.В., Молитвин М.Н., Фионик О.В. Современные проблемы высшего медицинского образования. Часть 1. Государственные стандарты высшего профессионального образования и высшее медицинское образование. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2006;2:129–136].
2. Shestak NV. The concept of professional development of CPD in the system of continuous medical education. Higher education in Russia. 2015;2:49–58. In Russian [Шестак Н.В. Концепция повышения квалификации НПП в системе непрерывного медицинского образования. Высшее образование в России. 2015;2:49–58].
3. Korolkova NK, Bizunkov AB. Competence-based approach and quality control of medical education: historical aspect and analysis of the current state of the problem. Bulletin of Vitebsk State Medical University. 2018;6:112–120. In Russian [Королькова Н.К., Бизунков А.Б. Компетентностный подход и контроль качества медицинского образования: исторический аспект и анализ современного состояния проблемы. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2018;6:112–120].
4. Agranovich NV, Knyshova SA. The study of the motivation of educational activity of students of medical universities and its role in the formation of readiness for a future profession. Modern problems of science and education. 2015;205. In Russian [Агранович Н.В., Кнышова С.А. Изучение мотивации учебной деятельности студентов медицинских вузов и ее роль в формировании готовности к будущей профессии. Современные проблемы науки и образования. 2015;205].
5. Kriushkov IA, Magomedova AR. Problems of employment of graduates of medical universities. Bulletin of medical Internet conferences. 2017;1:172. In Russian [Криушков И.А., Магомедова А.Р. Проблемы трудоустройства выпускников медицинских вузов. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;1:172].
6. Bayborodova LV. Problems of using pedagogical technologies in the practice of education. Actual problems of psychology and pedagogy in modern education: materials of the International Correspondence Scientific and Practical Conference. — Yaroslavl: RIO YAGPU, 2017; 71–73. In Russian [Байбородова Л.В. Проблемы использования педагогических технологий в практике образования. Актуальные проблемы психологии и педагогики в современном образовании: материалы Международной заочной научно-практической конференции. — Ярославль: РИО ЯГПУ, 2017;71–73].
7. Tarkhanova NYu. Modern regulators of the formation of a new didactics of higher education. Yaroslavl Pedagogical Bulletin. 2019;2:107–110. In Russian [Тарханова Н.Ю. Современные регуляторы становления новой дидактики высшего образования. Ярославский педагогический вестник. 2019;2:107–110].
8. Shestak VP. The “triple helix” model, GEF 3+ + and educational programs in higher education in Russia. Higher education in Russia. 2017;2:15–23. In Russian [Шестак В.П. Модель «тройной спирали», ФГОС 3+ + и образовательные программы в высшей школе России. Высшее образование в России. 2017;2:15–23].
9. Peshev LP, Lyalichkina NA. Real ways to improve the quality of higher medical education in Russia. Modern problems of science and education. 2017;5:250. In Russian [Пешев Л.П., Ляличкина Н.А. Реальные пути повышения качества высшего медицинского образования в России. Современные проблемы науки и образования. 2017;5:250].
10. Lyashchenko SM, Petrenko YuV. To the question of the use of the theory of generations by W. Strauss and N. Howe in the construction of the educational process at the university. Scientific reflection. 2020;22:33–34. In Russian [Лященко С.М., Петренко Ю.В. К вопросу об использовании теории поколений У. Штраусса и Н. Хоува в построении образовательного процесса в вузе. Научное отражение. 2020;22:33–34].

11. Gosteva DD. Problems of communication in the process of realizing a person's personal potential. Intellectual potential of the 21st century: stages of knowledge: a collection of materials of the XLI Youth International Scientific and Practical Conference. 2017;91–97. In Russian [Гостева Д.Д. Проблемы коммуникации в процессе реализации личностного потенциала человека. Интеллектуальный потенциал XXI века: ступени познания: сборник материалов XLI Молодежной международной научно-практической конференции. 2017;91–97].

12. Avdeeva OV, Kashirina OA. Some aspects of distance education. Contemporary Humanities Research. 2018;83:91–94. In Russian [Авдеева О.В., Каширина О.А. Некоторые аспекты дистанционного образования. Современные гуманитарные исследования. 2018;83:91–94].

13. Yankelevich SS, Martynov GP. Universal competencies in the educational process of a modern university. Current issues of education. 2020;1:8–13. In Russian [Янкелевич С.С., Мартынов Г.П. Универсальные компетенции в учебном процессе современного университета. Актуальные вопросы образования. 2020;1:8–13].

14. Spencer L, Spencer S. Competences at work. — M.: Gippo, 2010. P. 384. In Russian [Спенсер Л., Спенсер С. Компетенции на работе. — М.: Гиппо, 2010. С. 384].

Информация об авторах:

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Панина Елена Борисовна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Краснов Алексей Александрович, д.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Топузова Мария Петровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой, главный научный сотрудник, руководитель группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Терновых Иван Константинович, ассистент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Портик Ольга Александровна, к.м.н., ассистент кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малько Валерия Алексеевна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шустова Татьяна Алексеевна, ординатор, старший лаборант кафедры неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Кулаковская Ирина Олеговна, магистр АНО ВО «Восточно-Европейский институт психоанализа»;

Лаптев Матвей Игоревич, студент третьего курса Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кухарчик Галина Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой, заместитель директора по учебной и методической работе, декан лечебного факультета ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пармон Елена Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, директор Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Alekseeva Tatyana M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Neurology with the Clinic of Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Panina Elena B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology with the Clinic of Medical Education Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Krasnov Alexey A., DSc, Associate Professor of the Department of Psychiatry with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Topuzova Mariya P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology with the Clinic of Medical Education Institute, Senior Researcher of the Research Laboratory of new Coronavirus infection and postcovid syndrome of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Pospelova Maria L., DSc, Associate Professor of the Department of Neurology with the Clinic, Chief Researcher, Head of the Group for Personalized Treatment of Postmastectomy Syndrome, Almazov National Medical Research Centre;

Ternovykh Ivan K., post-graduate student, assistant of the Department of Neurology with the Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Portik Olga A., PhD, assistant of the Department of Neurology with the Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Malko Valeria A., post-graduate student of the Department of Neurology with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Shustova Tat'yana A., MD, resident, senior laboratory assistant of the Department of Neurology with the Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Kulakovskaya Irina O., graduate student, East European Institute of Psychoanalysis;

Laptev Matvey I., student of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Kukharchik Galina A., MD, Associate Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy with a Clinic, Deputy Director for Academic and Methodological Work, Dean of the Faculty of Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Parmon Elena V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of the Department of Faculty Therapy with a Clinic, Director of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 614.2:616.1-089

АПРОБАЦИЯ СИСТЕМЫ ИНТЕГРАЛЬНОГО РЕЙТИНГОВАНИЯ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЕСОВЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ НА ОСНОВЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИХ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ»

**Михайлов И. А.^{1, 2, 3}, Омеляновский В. В.^{1, 2, 3, 4}, Семенов В. Ю.⁵,
Самсонова Е. С.¹, Герасимова К. В.^{1, 3}**

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко», Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации», Москва, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Контактная информация:

Михайлов Илья Александрович,
ФГБУ «Центр экспертизы и контроля
качества медицинской помощи»
Минздрава России,
Хохловский пер., 10, стр. 5, Москва,
Российская Федерация, 109028.
E-mail: mikhailov@rosmedex.ru

Статья поступила в редакцию 03.04.2023
и принята к печати 24.04.2023.

РЕЗЮМЕ

Цель. Апробация системы интегрального рейтингования субъектов Российской Федерации с использованием весовых коэффициентов на основе показателей, характеризующих результативность и эффективность организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия». **Материалы и методы.** В исследование были включены 6 показателей с наиболее высоким итоговым рейтингом и коэффициентом согласованности экспертов (на основании данных предыдущего исследования). Значения показателей были рассчитаны для 38 субъектов РФ, курируемых национальным медицинским исследовательским центром по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», на основании статистических данных, представленных субъектами Российской Федерации и сопоставленных с данными форм федерального статистического наблюдения. Далее был произведен перевод всех показателей в балльную шкалу для формирования единого интегрального рейтинга. Для каждого субъекта РФ значение в баллах по каждому из показателей умножалось на соответствующий весовой коэффициент. В завершение был проведен сравнительный анализ двух интегральных рейтингов и экспертная валидация. **Результаты.** По результатам построения интегрального рейтинга с применением весовых коэффициентов установлено, что на первом месте находится Московская область (880,00 баллов). На второй позиции вместо Тамбовской области располагается Республика Башкортостан (760,71 балла). На третьей позиции Липецкой области располагается Самарская область (750,89 балла). На 38-м месте в интегральном рейтинге с применением весовых коэффициентов располагается Смоленская область (259,28 балла), так же, как и в рейтинге без применения весовых коэффициентов. Наибольшим изменением количества мест в положительную сторону характеризуются Республика Ингушетия (+18 мест) и Республика Дагестан (+17 мест). Наибольшим изменением количества мест в отрицательную сторону характеризуются Кировская область (–16 мест), Пензенская область (–16 мест), а также Тульская область (–11 мест) и Владимирская область (–11 мест). **Заключение.** По результатам апробации система интегрального рейтингования субъектов Российской Федерации с использованием весовых коэффициентов продемонстрировала, в целом, адекватность всех предлагаемых подходов по отношению к реальной ситуации с организацией оказания медицинской помощи в субъектах Российской Федерации, а также позволила за счет применения весовых коэффициентов учесть различную степень вклада используемых показателей в интегральный рейтинг субъектов Российской Федерации. Однако требуется тщательный отбор критериев для рейтингования.

Ключевые слова: весовые коэффициенты, интегральный рейтинг, показатели результативности и эффективности, сердечно-сосудистая хирургия.

Для цитирования: Михайлов И.А., Омеляновский В.В., Семенов В.Ю., Самсонова Е.С., Герасимова К.В. Апробация системы интегрального рейтингования субъектов Российской Федерации с использованием весовых коэффициентов на основе показателей, характеризующих результативность и эффективность организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия». Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):156-171. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-156-171.

INTEGRAL RATING SYSTEM APPROBATION OF THE RUSSIAN FEDERATION REGIONS USING WEIGHT COEFFICIENTS BASED ON INDICATORS CHARACTERIZING THE EFFECTIVENESS OF THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE IN CARDIOVASCULAR SURGERY

Mikhailov I. A.^{1, 2, 3}, Omelyanovsky V. V.^{1, 2, 3, 4}, Semenov V. Yu.⁵, Samsonova E. S.¹

¹ Center of Expertise and Quality Control of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴ Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Corresponding author:

Mikhailov Ilya A.,
Center of Expertise and Quality Control of
Healthcare,
Khokhlovsky per., 10, building 5, Moscow,
Russia, 109028.
E-mail: mikhailov@rosmedex.ru

Received 03 April 2023; accepted 24 April 2023.

ABSTRACT

Aim. Integral rating system approbation of the Russian Federation regions using weight coefficients based on indicators characterizing the effectiveness of the organization of medical care in cardiovascular surgery. **Methods.** The study included 6 indicators with the highest final rating and expert agreement coefficient (based on data from the previous study). The values of the indicators were calculated for 38 Russian Federation regions supervised by the national medical research centers in cardiovascular surgery based on the statistical data provided by the Russian Federation regions and compared with the data of federal statistical observation forms. Further, all indicators were transferred to a point scale to form a single integral rating. The value in points for each of the indicators was multiplied by the corresponding weight coefficient for each subject of the Russian Federation. At the end, we performed a comparative analysis of the two integral ratings and expert validation. **Results.** It was found that the Moscow Region is in first place (880.00 points) based on the results of building an integral rating using weight coefficients. In second place instead of the Tambov region is the Republic

of Bashkortostan (760.71 points). The third position of the Lipetsk region is occupied by the Samara region (750.89 points). The Smolensk region (259.28 points) occupies the 38th place in the integral rating with the use of weight coefficients, as well as in the ranking without the use of weight coefficients. The Republic of Ingushetiya (+18 seats) and the Republic of Dagestan (+17 seats) are characterized by the greatest positive change in the number of seats. The Kirov region (-16 places), the Penza region (-16 places), as well as the Tula region (-11 places) and the Vladimir region (-11 places) are characterized by the greatest change in the number of seats in the negative direction. **Conclusion.** Presented system of integral rating of the Russian Federation regions with weight coefficients demonstrated the principal adequacy of all proposed approaches in relation to the real situation with the organization of medical care in the Russian Federation regions, and also made it possible, through the use of weight coefficients, to take into account the varying degree of contribution of the indicators used to the integral rating of the Russian Federation regions. In the same time the indicators should be choose very careful.

Key words: cardiovascular surgery, efficiency indicators, integral rating, weight coefficients.

For citation: Mikhailov IA, Omelyanovsky VV, Semenov VYu, Samsonova ES. Integral rating system approbation of the Russian Federation regions using weight coefficients based on indicators characterizing the effectiveness of the organization of medical care in cardiovascular surgery. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):156-171. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-156-171.

Список сокращений: БСК — болезни системы кровообращения, ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь, РЭВ — рентгенэндоваскулярные вмешательства, ЭКС — электрокардиостимуляторы.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущей причиной смерти, ежегодно унося примерно 17,5 млн жизней во всем мире, из которых 80 % приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [1]. Бремя БСК неуклонно увеличивается из-за выраженного роста распространенности хронических неинфекционных заболеваний в странах с низким и средним уровнем дохода. Одним из факторов борьбы со смертностью от БСК является высокая доступность и результативность оперативных вмешательств на сердце и сосудах [2, 3]. В настоящее время около 5 млрд человек по-прежнему не имеют своевременного доступа к безопасной и доступной хирургической помощи [2, 4, 5]. Число предотвратимых смертей от БСК с помощью оперативных вмешательств потенциально составляет более 17 млн человек в год во всем мире [6, 7].

Одним из наиболее эффективных инструментов мониторинга доступности и результативности

оперативных вмешательств на сердце и сосудах является рейтинговое административно-территориальное образование либо отдельных медицинских организаций на национальном уровне [8]. Показано, что публичное рейтинговое и сравнение эффективности оказания медицинской помощи в части сердечно-сосудистой хирургии оказывает прямое влияние на распределение потоков пациентов [9]. Однако при таком рейтинговании зачастую используются достаточно разнородные данные, такие как показатели больничной летальности и число повторных госпитализаций вместе с показателями, отражающими репутацию медицинской организации по отзывам пациентов [10, 11]. Вместе с тем, в исследовании Wang D. и соавторов [8] показано, что медицинские организации с наивысшим рейтингом по версии USNWR по хирургическому лечению БСК характеризовались более низкими показателями 30-дневной смертности при остром инфаркте миокарда, сердечной недостаточности и при выполнении аортокоронарного шунтирования, а также более высокими показателями удовлетворенности пациентов по сравнению с медицинскими организациями, не вошедшими в рейтинг. Однако частота повторных госпитализаций в течение 30 дней была либо одинаковой (для пациентов с острым инфарктом миокарда), либо выше

(для пациентов с сердечной недостаточностью) в медицинских организациях с высоким рейтингом по сравнению с медицинскими организациями, не вошедшими в рейтинг. Это несоответствие между повторными госпитализациями и другими показателями эффективности, по мнению авторов, может быть следствием неадекватности использования показателя частоты повторных госпитализаций для оценки эффективности оказания медицинской помощи при выполнении оперативных вмешательств [8].

Таким образом, рейтингование как отдельных медицинских организаций, так и административно-территориальных образований на национальном уровне является одновременно эффективным и противоречивым инструментом повышения эффективности организации оказания медицинской помощи. В связи с этим при использовании данного подхода необходима детальная экспертная валидация перечня используемых индикаторов (на основе принципов многокритериального анализа принятия решений — MCDA), а также применение весовых коэффициентов, которые отражают разную степень вклада каждого из показателей в интегральный рейтинг. Ранее нами было проведено исследование по формированию системы показателей для интегрального рейтингования субъектов Российской Федерации, характеризующих результативность и эффективность организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» [12].

Целью настоящего исследования является апробация разработанной ранее системы интегрального рейтингования субъектов Российской Федерации с использованием весовых коэффициентов на основе показателей, характеризующих результативность и эффективность организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на основании данных субъектов РФ, входящих в ЦФО (за исключением г. Москвы), ПФО и СКФО; всего 38 субъектов РФ. Анализ подвергались данные за 2021 год.

На основании данных предыдущего исследования [12] были выбраны 6 показателей с наиболее высоким итоговым рейтингом и коэффициентом согласованности экспертов:

- смертность от БСК на 100 тыс. населения;
- количество направленных пациентов на получение ВМП-1 (на 1 млн населения);
- количество направленных пациентов на получение ВМП-2 (на 1 млн населения);

- количество РЭВ в лечебных целях (на 1 млн населения);

- летальность при РЭВ операциях в «якорных» учреждениях (%);

- количество операций имплантации ЭКС по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» (на 1 млн населения).

Субъекты РФ были отранжированы по значениям каждого показателя на основании статистических данных, представленных органами исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья граждан за 2021 год. Проводилась выборочная проверка на соответствие представленных субъектами РФ статистических данных с данными формы № 14 и формы № 30 федерального статистического наблюдения, по результатам которой были выявлены единичные несоответствия, не влияющие на положение субъектов РФ в рейтинге.

Далее был произведен перевод всех показателей в балльную шкалу для формирования единого интегрального рейтинга. На первом этапе все 38 субъектов РФ были ранжированы по значению каждого из показателей путем построения упорядоченного ряда субъектов РФ по убыванию или возрастанию значений оцениваемого показателя. В случае, если наилучшим считается минимальный показатель, то первое место присваивалось субъекту с наименьшим значением показателя. Если наилучшим считалось максимальное значение, то первое место присваивалось субъекту с наибольшей величиной показателя. На втором этапе происходило присвоение субъекту РФ числа баллов в соответствии с местом в упорядоченном ряду: например, субъекту РФ, занявшему 1-е место по показателю, присваивается 38 баллов; субъекту РФ, занявшему 2-е место по показателю, присваивается 37 баллов; субъекту РФ, занявшему 3-е место по показателю, присваивается 36 баллов, и т. д. На третьем этапе формировался интегральный рейтинг субъектов РФ путем суммирования числа баллов, полученных субъектом РФ по результатам оценки всех показателей. Далее строился упорядоченный ряд субъектов РФ по общему количеству набранных баллов.

На основании данных предыдущего исследования [12] непосредственно апробирована система интегрального рейтингования субъектов РФ с использованием весовых коэффициентов, которые были рассчитаны как произведение итогового рейтинга показателя на коэффициент согласованности мнений экспертов. В ходе предыдущего исследования [12] были получены следующие весовые коэффициенты:

- смертность от БСК на 100 тыс. населения — коэффициент 8,6546;

- количество направленных пациентов на получение ВМП-1 (на 1 млн населения) — коэффициент 3,9199;

- количество направленных пациентов на получение ВМП-2 (на 1 млн населения) — коэффициент 3,9199;

- количество РЭВ в лечебных целях (на 1 млн населения) — коэффициент 4,7742;

- летальность при РЭВ операциях в «якорных» учреждениях (%) — коэффициент 6,1650;

- количество операций имплантации ЭКС по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» (на 1 млн населения) — коэффициент 1,6665.

Полученные весовые коэффициенты были применены к интегральному рейтингу в баллах, методика построения которого была описана выше. Для каждого субъекта РФ значение в баллах по каждому из показателей умножалось на соответствующий весовой коэффициент. Полученные произведения суммировались, и таким образом образовывалось значение итогового количества баллов в интегральном рейтинге.

В завершение был проведен сравнительный анализ двух интегральных рейтингов: без применения и с применением весовых коэффициентов. Для каждого субъекта РФ определялось количество мест, на которое субъект РФ изменил свое положение в рейтинге при применении весовых коэффициентов по сравнению с рейтингом без применения весовых коэффициентов. Далее происходила экспертная валидация на уровне руководителей групп, осуществляющих выездные мероприятия ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России в субъекты РФ на предмет соответствия результатов рейтингования с применением весовых коэффициентов реальной ситуации с оказанием медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» в соответствующем субъекте РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам построения интегрального рейтинга субъектов Российской Федерации (табл. 1) на основе показателей, характеризующих эффективность и результативность организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» без применения весовых коэффициентов, установлено, что на первом месте находится Московская область с общим количеством по всем показателям равным 164 балла. При этом наибольший вклад в рейтинг данного субъекта внесли такие показатели, как летальность при РЭВ операциях в «якорных» учреждениях (36 баллов), количество РЭВ в лечеб-

ных целях (32 балла) и смертность от БСК на 100 тыс. населения (32 балла).

На втором месте в интегральном рейтинге без учета весовых коэффициентов находится Тамбовская область с общим количеством 159 баллов. Высокое место данного субъекта РФ в рейтинге объясняется наибольшим количеством направленных пациентов на получение ВМП-1 на 1 млн населения (38 баллов) и вторым местом по количеству направленных пациентов на получение ВМП-2 на 1 млн населения (37 баллов), что может свидетельствовать о выстроенной системе маршрутизации пациентов для оказания ВМП, в том числе в федеральные медицинские организации.

На третьем месте в интегральном рейтинге без учета весовых коэффициентов находится Липецкая область с общим количеством 157 баллов. Данный субъект РФ в целом характеризуется схожими показателями с Тамбовской областью, так как занимает второе место по количеству направленных пациентов на получение ВМП-1 (37 баллов). Отличие от Тамбовской области заключается в большем количестве РЭВ в лечебных целях, проведенных в Тамбовской области (37 баллов).

На 38-м месте располагается Смоленская область с общим количеством 62 балла. Такое положение в интегральном рейтинге прежде всего определяется такими показателями, как: количество направленных пациентов на получение ВМП-2 (3 балла из 38), количество РЭВ в лечебных целях, проведенных (3 балла из 38) и количество направленных пациентов на получение ВМП-1 (6 балла из 38), что может свидетельствовать о недостаточно эффективно выстроенной системе маршрутизации пациентов для получения ВМП, в том числе в федеральные медицинские организации, а также о низкой хирургической активности в отношении РЭВ.

На 37-м месте располагается Белгородская область с общим количеством 82 балла. Данный субъект РФ в целом характеризуется схожими показателями со Смоленской областью. Низкое положение в интегральном рейтинге прежде всего определяется такими показателями, как: количество направленных пациентов на получение ВМП-1 (7 баллов из 38) и количество РЭВ в лечебных целях, проведенных (7 баллов из 38).

По результатам построения интегрального рейтинга субъектов Российской Федерации (табл. 2) на основе показателей, характеризующих эффективность и результативность организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» с применением весовых коэффициентов, установлено, что на первом месте по-прежнему находится Московская область с об-

Таблица 1. Результаты построения интегрального рейтинга субъектов Российской Федерации на основе показателей, характеризующих эффективность и результативность организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» без применения весовых коэффициентов

Место в рейтинге (без весовых коэф.)	Субъект Российской Федерации	Итоговый суммарный рейтинг, баллы (без весовых коэф.)	1. Смертность от БСК на 100 тыс. населения, баллы	2. Количество направленных пациентов на получение ВМП-1 (на 1 млн населения), баллы	3. Количество направленных пациентов на получение ВМП-2 (на 1 млн населения), баллы	4. Количество РЭВ в лечебных целях (на 1 млн населения), баллы	5. Летальность при РЭВ операций в «якорных» учреждениях, баллы	6. Количество операций имплантации ЭКС по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» (на 1 млн населения), баллы
1	Московская область	164	32	27	27	32	36	10
2	Тамбовская область	159	20	38	37	16	21	27
3	Липецкая область	157	10	37	12	37	29	32
4	Самарская область	152	24	31	31	25	25	16
5	Кировская область	147	8	35	28	20	20	36
6	Республика Башкортостан	145	31	18	18	22	34	22
7	Чувашская Республика	144	28	33	16	27	10	30
8	Республика Татарстан	143	29	20	30	29	18	17
9	Брянская область	142	16	29	23	12	24	38
10	Республика Мордовия	141	33	32	15	34	12	15
11	Удмуртская Республика	140	27	9	29	31	26	18
12	Пермский край	140	14	22	35	23	15	31
13	Тульская область	131	19	30	17	26	4	35
14	Пензенская область	131	5	13	33	38	5	37
15	Оренбургская область	130	17	25	22	21	33	12
16	Ульяновская область	128	9	34	24	35	19	7
17	Ставропольский край	125	25	12	7	18	30	33
18	Владимирская область	124	1	36	13	33	17	24

19	Карачаево-Черкесская Республика	121	35	8	38	4	31	5
20	Калужская область	119	18	21	36	15	9	20
21	Костромская область	118	4	28	21	28	23	14
22	Ярославская область	114	22	19	32	11	7	23
23	Воронежская область	112	21	10	34	8	28	11
24	Кабардино-Балкарская Республика	109	34	14	10	10	35	6
25	Нижегородская область	108	3	3	20	24	37	21
26	Ивановская область	106	23	17	8	36	13	9
27	Республика Северная Осетия – Алания	98	26	11	26	6	16	13
28	Орловская область	98	2	26	5	30	6	29
29	Республика Марий Эл	96	30	15	2	9	38	2
30	Рязанская область	94	15	23	14	13	3	26
31	Республика Ингушетия	94	38	2	1	14	38	1
32	Чеченская республика	93	37	5	19	2	27	3
33	Республика Дагестан	92	36	4	9	1	38	4
34	Саратовская область	91	7	16	6	5	32	25
35	Тверская область	85	6	24	11	17	8	19
36	Курская область	84	12	1	4	19	14	34
37	Белгородская область	82	13	7	25	7	22	8
38	Смоленская область	62	11	6	3	3	11	28

Примечание: ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь; ИБС — ишемические болезни сердца; ОМС — обязательное медицинское страхование; РФ — Российская Федерация; РЭВ — рентгенэндоваскулярные вмешательства; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

щим количеством по всем показателям равным 880,00 баллов. При этом наибольший вклад в рейтинг данного субъекта вносят те же самые показатели, что и при формировании интегрального рейтинга без весовых коэффициентов.

На второй позиции вместо Тамбовской области располагается Республика Башкортостан с общим количеством 760,71 балла. В интегральном рейтинге без учета весовых коэффициентов Республика Башкортостан располагалась на 6-м месте, таким образом, изменение положения в рейтинге благодаря применению весовых коэффициентов составило +4 места. Такое изменение связано с наличием у Республики Башкортостан оценки в 31 балл по показателю «смертность от БСК на 100 тыс. населения», который характеризуется самым высоким весовым коэффициентом среди всех показателей — 8,65456875, что соответствует 268,29 балла в рейтинге с применением весовых коэффициентов. Также Республика Башкортостан характеризуется низкими значениями летальности при РЭВ операциях в «якорных» учреждениях, что соответствует 209,61 балла (34 балла, умноженные на весовой коэффициент 6,165051257).

На третьей позиции вместо Липецкой области располагается Самарская область с общим количеством 750,89 балла. В интегральном рейтинге без учета весовых коэффициентов Самарская область располагалась на 4-м месте, таким образом, изменение положения в рейтинге благодаря применению весовых коэффициентов составило +1 место.

На четвертой позиции вместо Самарской области располагается Республика Мордовия с общим количеством 731,14 балла. В интегральном рейтинге без учета весовых коэффициентов Республика Мордовия располагалась на 10-м месте, таким образом, изменение положения в рейтинге благодаря применению весовых коэффициентов составило +6 мест. Такое изменение связано с наличием у Республики Мордовия оценки в 33 балла по показателю «смертность от БСК на 100 тыс. населения», который характеризуется самым высоким весовым коэффициентом среди всех показателей. Также Республика Мордовия характеризуется высоким количеством РЭВ в лечебных целях, проведенных — 34 балла, что соответствует 162,32 балла (34 балла, умноженные на весовой коэффициент 4,774228407).

На 38-м месте в интегральном рейтинге с применением весовых коэффициентов располагается Смоленская область так же, как и в рейтинге без применения весовых коэффициентов. При этом наибольший вклад в рейтинг данного субъекта вносят те же самые показатели, что и при формировании интегрального рейтинга без весовых коэффициентов.

На 37-м месте в интегральном рейтинге с применением весовых коэффициентов располагается Тверская область, которая в рейтинге без применения коэффициентов занимала 35-е место, таким образом, произошло ухудшение на 2 позиции в рейтинге по данному субъекту РФ. Такое изменение связано с высоким значением смертности от БСК на 100 тыс. населения в данном субъекте РФ (6 баллов), которая характеризуется наибольшим весовым коэффициентом.

Далее был проведен сравнительный анализ двух интегральных рейтингов по количеству мест, на которое субъект РФ изменил свое положение в рейтинге при применении весовых коэффициентов по сравнению с рейтингом без применения весовых коэффициентов. Результаты сравнительного анализа представлены в таблице 3.

По итогам сравнения результатов построения интегрального рейтинга без учета и с учетом весовых коэффициентов установлено, что наибольшим изменением количества мест в положительную сторону характеризуются Республика Ингушетия (+18 мест) и Республика Дагестан (+17 мест). Такое изменение объясняется лидирующими позициями по показателям, имеющим высокие весовые коэффициенты. Республика Ингушетия: 38 баллов из 38 возможных по показателю «смертность от БСК на 100 тыс. населения» и 38 баллов из 38 возможных по показателю «летальность при РЭВ в «якорных» учреждениях». Республика Дагестан: 36 баллов из 38 возможных по показателю «смертность от БСК на 100 тыс. населения» и 38 баллов из 38 возможных по показателю «летальность при РЭВ в «якорных» учреждениях».

При этом наибольшим изменением количества мест в отрицательную сторону характеризуются Кировская область (–16 мест), Пензенская область (–16 мест), а также Тульская область (–11 мест) и Владимирская область (–11 мест). Такое изменение объясняется низким положением данных субъектов РФ по показателям, имеющим высокие весовые коэффициенты.

Кировская область: 8 баллов из 38 возможных по показателю «смертность от БСК на 100 тыс. населения». Пензенская область: 5 баллов из 38 возможных по показателю «смертность от БСК на 100 тыс. населения» и 5 баллов из 38 возможных по показателю «летальность при РЭВ операциях в «якорных» учреждениях». Тульская область: 4 балла из 38 возможных по показателю «летальность при РЭВ операциях в «якорных» учреждениях». Владимирская область: 1 балл из 38 возможных по показателю «смертность от БСК на 100 тыс. населения».

В рамках экспертной валидации руководителям групп (5 экспертов), осуществляющих выездные

мероприятия ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России в субъекты РФ, было предложено оценить результаты рейтингования с применением весовых коэффициентов на предмет адекватности оценки по отношению к реальной ситуации с оказанием медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» в соответствующем субъекте РФ по 10-балльной шкале, где 10 баллов соответствует максимальной адекватности и точности оценки. Экспертами были выставлены следующие оценки: 8 баллов, 7 баллов, 7 баллов, 9 баллов и 6 баллов. Средняя оценка составила 7,4 балла, что соответствует признанию результатов рейтингования с использованием весовых коэффициентов адекватными реальной ситуации с определенными ограничениями. В частности, тремя экспертами в качестве особого мнения было отмечено необоснованное повышение нескольких субъектов РФ в рейтинге с применением весовых коэффициентов вследствие крайне низких значений показателя смертности от БСК по сравнению с другими субъектами РФ, которая характеризуется самым высоким весовым коэффициентом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе данного исследования предложена и апробирована методика применения системы интегрального рейтингования субъектов Российской Федерации с использованием весовых коэффициентов на основе показателей, характеризующих результативность и эффективность организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия».

В связи с тем, что предложенная методика является новой, а аналогичные исследования по построению рейтингов субъектов РФ с применением весовых коэффициентов в российской научной литературе отсутствуют, то сопоставление с результатами аналогичных исследований провести не представляется возможным.

Однако следует отметить, что аналогично исследованию Wang D. и соавторов [8] по построению рейтингов на основе показателей 30-дневной смертности при остром инфаркте миокарда, сердечной недостаточности и при выполнении аортокоронарного шунтирования и частоты повторных госпитализаций в течение 30 дней, в нашем исследовании также наблюдались определенные несоответствия при построении рейтинга с применением весовых коэффициентов.

Например, Республика Ингушетия при применении весовых коэффициентов поднялась с 31-го места на 13-е место за счет высокого количества бал-

лов по результирующему показателю (смертность от БСК на 100 тыс. населения), который характеризуется самым высоким весовым коэффициентом. Однако по остальным показателям (преимущественно процессным) Республика Ингушетия занимает низкие позиции. Низкая смертность от БСК на 100 тыс. населения в данном субъекте РФ может быть обусловлена половозрастными особенностями и особенностями образа жизни населения. Однако при этом Республика Ингушетия характеризуется низким количеством пациентов, направленных на ВМП-1 и ВМП-2, что может быть обусловлено неэффективной маршрутизацией пациентов с БСК в этом субъекте РФ. Несоответствие в данном случае заключается в том, что высокие значения по всем процессным показателям должны способствовать достижению результирующего показателя. Однако в данном случае, вероятно, требует пересмотра весовой коэффициент показателя «динамика смертности от БСК». В нашем предыдущем исследовании данный индикатор в ходе экспертного опроса получил единогласные высокие оценки экспертов по большинству направлений. Можно предположить, что мнение экспертов может измениться в случае, если каждому эксперту продемонстрировать подробные результаты апробации полученных весовых коэффициентов. Таким образом, целесообразным является проведение повторного экспертного опроса по уточнению значимости показателей, касающихся уровня смертности от различных заболеваний.

Противоположная ситуация наблюдается на примере Пензенской области, которая при применении весовых коэффициентов опустилась с 14-го места на 30-е место за счет высокой смертности от БСК на 100 тыс. населения и высокой летальности при РЭВ операциях в «якорных» учреждениях. По другим процессным показателям Пензенская область занимает преимущественно лидирующие позиции. Такая ситуация может свидетельствовать о необходимости повышения качества и результативности оказания медицинской помощи пациентам с БСК в данном субъекте РФ.

В процессе валидации результатов апробации с экспертами также отмечено необоснованное повышение нескольких субъектов РФ в рейтинге с применением весовых коэффициентов вследствие выраженной положительной динамики смертности от БСК. Экспертами отмечено, что это может быть связано с половозрастными особенностями состава населения в данных субъектах РФ, которые оказывают влияние на динамику смертности от БСК независимо от мероприятий по организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия».

Таблица 2. Результаты построения интегрального рейтинга субъектов Российской Федерации на основе показателей, характеризующих эффективность и результативность организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» с применением весовых коэффициентов

Место в рейтинге (с весовыми коэф.)	Субъект Российской Федерации	Итоговый суммарный рейтинг, баллы (с весовыми коэф.)	1. Смертность от БСК на 100 тыс. населения, баллы	2. Количество направленных пациентов на получение ВМП-1 (на 1 млн населения), баллы	3. Количество направленных пациентов на получение ВМП-2 (на 1 млн населения), баллы	4. Количество РЭВ в лечебных целях (на 1 млн населения), баллы	5. Летальность при РЭВ операций в «якорных» учреждениях, баллы	6. Количество операций имплантации ЭКС по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» (на 1 млн населения), баллы
1	Московская область	880,00	276,95	105,84	105,84	152,78	221,94	16,66
2	Республика Башкортостан	760,71	268,29	70,56	70,56	105,03	209,61	36,66
3	Самарская область	750,89	207,71	121,52	121,52	119,36	154,13	26,66
4	Республика Мордовия	731,14	285,60	125,44	58,80	162,32	73,98	25,00
5	Республика Татарстан	724,73	250,98	78,40	117,60	138,45	110,97	28,33
6	Удмуртская Республика	720,92	233,67	35,28	113,68	148,00	160,29	30,00
7	Тамбовская область	717,93	173,09	148,96	145,04	76,39	129,47	44,99
8	Карачаево-Черкесская Республика	701,77	302,91	31,36	148,96	19,10	191,12	8,33
9	Липецкая область	687,38	86,55	145,04	47,04	176,65	178,79	53,33
10	Чувашская Республика	674,95	242,33	129,36	62,72	128,90	61,65	49,99
11	Кабардино-Балкарская Республика	661,85	294,26	54,88	39,20	47,74	215,78	10,00
12	Оренбургская область	655,07	147,13	98,00	86,24	100,26	203,45	20,00
13	Республика Ингушетия	643,41	328,87	7,84	3,92	66,84	234,27	1,67
14	Ставропольский край	616,72	216,36	47,04	27,44	85,94	184,95	54,99
15	Брянская область	610,88	138,47	113,68	90,16	57,29	147,96	63,33
16	Республика Дагестан	608,23	311,56	15,68	35,28	4,77	234,27	6,67

17	Республика Марий Эл	606,85	259,64	58,80	7,84	42,97	234,27	3,33
18	Ульяновская область	601,14	77,89	133,28	94,08	167,10	117,14	11,67
19	Пермский край	598,54	121,16	86,24	137,20	109,81	92,48	51,66
20	Чеченская Республика	595,30	320,22	19,60	74,48	9,55	166,46	5,00
21	Кировская область	594,97	69,24	137,20	109,76	95,48	123,30	59,99
22	Воронежская область	583,37	181,75	39,20	133,28	38,19	172,62	18,33
23	Ивановская область	564,07	199,06	66,64	31,36	171,87	80,15	15,00
24	Тульская область	555,79	164,44	117,60	66,64	124,13	24,66	58,33
25	Калужская область	539,64	155,78	82,32	141,12	71,61	55,49	33,33
26	Костромская область	525,50	34,62	109,76	82,32	133,68	141,80	23,33
27	Ярославская область	524,31	190,40	74,48	125,44	52,52	43,16	38,33
28	Республика Северная Осетия – Алания	519,00	225,02	43,12	101,92	28,65	98,64	21,66
29	Владимирская область	503,08	8,65	141,12	50,96	157,55	104,81	40,00
30	Пензенская область	497,49	43,27	50,96	129,36	181,42	30,83	61,66
31	Нижегородская область	493,81	25,96	11,76	78,40	114,58	228,11	35,00
32	Белгородская область	420,33	112,51	27,44	98,00	33,42	135,63	13,33
33	Саратовская область	409,63	60,58	62,72	23,52	23,87	197,28	41,66
34	Рязанская область	398,74	129,82	90,16	54,88	62,06	18,50	43,33
35	Орловская область	367,37	17,31	101,92	19,60	143,23	36,99	48,33
36	Курская область	357,14	103,85	3,92	15,68	90,71	86,31	56,66
37	Тверская область	351,27	51,93	94,08	43,12	81,16	49,32	31,66
38	Смоленская область	259,28	95,20	23,52	11,76	14,32	67,82	46,66

Примечание: ВМП — высокотехнологичная медицинская помощь; ИБС — ишемические болезни сердца; ОМС — обязательное медицинское страхование; РФ — Российская Федерация; РЭВ — рентгенэндоваскулярные вмешательства; ЧКВ — чрескожные коронарные вмешательства.

Таблица 3. Сравнение результатов построения интегрального рейтинга без учета и с учетом весовых коэффициентов (количество мест, на которое субъект РФ изменил свое положение в рейтинге при применении весовых коэффициентов)

Место в рейтинге без учета коэфф.	Субъект Российской Федерации	Интегральный рейтинг, баллы (без весовых коэфф.)	Место в рейтинге с учетом весовых коэфф.	Субъект Российской Федерации	Интегральный рейтинг, баллы (с весовыми коэфф.)	РАЗНИЦА в рейтингах (в количестве мест)
1	Московская область	164	1	Московская область	880,00	0
2	Тамбовская область	159	7	Тамбовская область	717,93	-5
3	Липецкая область	157	9	Липецкая область	687,38	-6
4	Самарская область	152	3	Самарская область	750,89	1
5	Кировская область	147	21	Кировская область	594,97	-16
6	Республика Башкортостан	145	2	Республика Башкортостан	760,71	4
7	Чувашская Республика	144	10	Чувашская Республика	674,95	-3
8	Республика Татарстан	143	5	Республика Татарстан	724,73	3
9	Брянская область	142	15	Брянская область	610,88	-6
10	Республика Мордовия	141	4	Республика Мордовия	731,14	6
12	Пермский край	140	19	Пермский край	598,54	-7
11	Удмуртская Республика	140	6	Удмуртская Республика	720,92	5
14	Пензенская область	131	30	Пензенская область	497,49	-16
13	Тульская область	131	24	Тульская область	555,79	-11
15	Оренбургская область	130	12	Оренбургская область	655,07	3
16	Ульяновская область	128	18	Ульяновская область	601,14	-2
17	Ставропольский край	125	14	Ставропольский край	616,72	3
18	Владимирская область	124	29	Владимирская область	503,08	-11
19	Карачаево-Черкесская Республика	121	8	Карачаево-Черкесская Республика	701,77	11
20	Калужская область	119	25	Калужская область	539,64	-5
21	Костромская область	118	26	Костромская область	525,50	-5
22	Ярославская область	114	27	Ярославская область	524,31	-5
23	Воронежская область	112	22	Воронежская область	583,37	1

24	Кабардино-Балкарская Республика	109	11	Кабардино-Балкарская Республика	661,85	13
25	Нижегородская область	108	31	Нижегородская область	493,81	-6
26	Ивановская область	106	23	Ивановская область	564,07	3
28	Орловская область	98	35	Орловская область	367,37	-7
27	Республика Северная Осетия – Алания	98	28	Республика Северная Осетия – Алания	519,00	-1
29	Республика Марий Эл	96	17	Республика Марий Эл	606,85	12
31	Республика Ингушетия	94	13	Республика Ингушетия	643,41	18
30	Рязанская область	94	34	Рязанская область	398,74	-4
32	Чеченская Республика	93	20	Чеченская Республика	595,30	12
33	Республика Дагестан	92	16	Республика Дагестан	608,23	17
34	Саратовская область	91	33	Саратовская область	409,63	1
35	Тверская область	85	37	Тверская область	351,27	-2
36	Курская область	84	36	Курская область	357,14	0
37	Белгородская область	82	32	Белгородская область	420,33	5
38	Смоленская область	62	38	Смоленская область	259,28	0

Предложенный методический подход к интегральному рейтингованию субъектов Российской Федерации может быть применен как для различных профилей медицинской помощи, так и для системы здравоохранения в целом. Поэтому данный подход представляется универсальным и может быть использован на федеральном уровне, в том числе при планировании и реализации федеральных проектов в субъектах Российской Федерации, а также для принятия обоснованных управленческих решений. Однако требуют тщательного отбора сами критерии оценки, которые должны адекватно отражать состояние дел с оказанием медицинской помощи по тому или иному профилю медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по результатам апробации система интегрального рейтингования субъектов Российской Федерации с использованием весовых коэффициентов на основе показателей, характеризующих

результативность и эффективность организации оказания медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия» продемонстрировала адекватность всех предлагаемых подходов по отношению к реальной ситуации с организацией оказания медицинской помощи в субъектах Российской Федерации, а также позволила за счет применения весовых коэффициентов учесть различную степень вклада используемых показателей в интегральный рейтинг субъектов Российской Федерации.

При этом требуется дальнейшее развитие предложенного методического подхода в части уточнения роли и значимости результирующих демографических показателей, а также в части выстраивания причинно-следственных связей между процессными и результирующими показателями.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization; 2011.
2. Meara JG, Leather AJM, Hagander L, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet* (London, England). 2015 Aug;386(9993):569–624.
3. Vervoort D. Global cardiac surgery: a wake-up call. *Eur J cardio-thoracic Surg Off J Eur Assoc Cardio-thoracic Surg*. 2019 May;55(5):1022–3.
4. Yankah C, Fynn-Thompson F, Antunes M, et al. Cardiac Surgery Capacity in Sub-Saharan Africa: Quo Vadis? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;62(05):393–401.
5. Pezzella AT. Global aspects of cardiothoracic surgery with focus on developing countries. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2010 Jun;18(3):299–310.
6. Turina MI. European association for cardiothoracic surgery: carrying the torch. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2002;22(6):857–63.
7. Reichert HA, Rath TE. Cardiac Surgery in Developing Countries. *J Extra Corpor Technol*. 2017 Jun;49(2):98–106.
8. Wang DE, Wadhwa RK, Bhatt DL. Association of Rankings With Cardiovascular Outcomes at Top-Ranked Hospitals vs Nonranked Hospitals in the United States. *JAMA Cardiol*. 2018 Dec;3(12):1222–5.
9. Sukul D, Bhatt DL, Seth M, et al. Appropriateness and Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention at Top-Ranked and Nonranked Hospitals in the United States. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018 Feb;11(4):342–50.
10. Wang OJ, Wang Y, Lichtman JH, et al. “America’s Best Hospitals” in the treatment of acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2007 Jul;167(13):1345–51.
11. Osborne NH, Nicholas LH, Ghaferi AA, et al. Do popular media and internet-based hospital quality ratings identify hospitals with better cardiovascular surgery outcomes? *J Am Coll Surg*. 2010 Jan;210(1):87–92.
12. Mikhailov IA, Omelyanovsky VV, Semenov VYu. Development of a system of integrated assessment of efficiency of cardiac care in the Russian Federation regions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4S): 105–115. In Russian [Михайлов И.А., Омеляновский В.В., Семенов В.Ю. Формирование системы интегральной оценки результативности и эффективности организации оказания медицинской помощи на уровне субъекта Российской Федерации по профилю «сердечно-сосудистая хирургия». Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4S):105–115].

Информация об авторах:

Михайлов Илья Александрович, главный специалист отдела организационно-методического обе-

спечения поддержки деятельности национальных медицинских исследовательских центров ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; аспирант ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н. А. Семашко»; ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Омельяновский Виталий Владимирович, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; главный научный сотрудник отдела экономических исследований в здравоохранении ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н. А. Семашко»; заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; руководитель Центра финансов здравоохранения ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации»;

Семенов Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, заместитель директора по организационно-методической работе Института кардиохирургии им. В. И. Бураковского ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России;

Самсонова Елена Сергеевна, заместитель начальника отдела организационно-методического обеспечения поддержки деятельности национальных медицинских исследовательских центров ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России;

Герасимова Ксения Владимировна, к.м.н., советник генерального директора ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России; доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом оценки технологий здравоохранения ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Authors information:

Mikhailov Ilya A., Chief Specialist of the Department of Organizational and Methodological Support for Supporting the Activities of National Medical Research Centers of the Center of Expertise and Quality Control of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation; PhD student of the N. A. Semashko National

Research Institute of Public Health; Assistant of the Department of Health Organization and Public Health with a Health Technology Assessment Course of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education;

Omelyanovsky Vitaly V., Doctor of Medical Sciences, Professor, General Director of the Center of Expertise and Quality Control of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chief Researcher of the Department of Economic Research in Health Care of the N. A. Semashko National Research Institute of Public Health; Head of the Department of Health Organization and Public Health with a Health Technology Assessment Course of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education; Head of the Center for Healthcare Finance, Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation;

Semyonov Vladimir Yu., Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Organizational and Methodological Work of the Institute of Cardiac Surgery named after V. I. Burakovsky A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery;

Samsonova Elena A., Deputy Head of the Department of Organizational and Methodological Support for Supporting the Activities of National Medical Research Centers of the Center of Expertise and Quality Control of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation;

Gerasimova Ksenia V., Candidate of Medical Sciences, Advisor to the general director of the Center of Expertise and Quality Control of Healthcare of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor of the Department of Health Organization and Public Health with a Health Technology Assessment Course of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.65-002-006

ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ТЕРАНОСТИЧЕСКИХ ПАР РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Великова М. В., Тимофеев В. В., Рыжкова Д. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Великова Мария Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: mariavelikova07@gmail.com

Статья поступила в редакцию 12.03.2023
и принята к печати 07.04.2023.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Ежегодно в мире выявляется свыше 400 000 случаев рака предстательной железы; в ряде стран он занимает в структуре онкологических заболеваний второе или третье место. Перспективной технологией диагностики и лечения онкологических заболеваний в ядерной медицине является радиотераностика — комплексный подход, сочетающий в себе диагностику и терапию с помощью одной химической молекулы, но различных радиоизотопов. Для РПЖ используют диагностический радиоизотоп ^{68}Ga и терапевтические изотопы — ^{177}Lu и ^{225}Ac . В статье рассматриваются современные технологии получения радиофармацевтических препаратов для диагностики и радионуклидной терапии РПЖ с помощью тераностических пар на основе изотопов $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$, а также перспективы синтеза новых терапевтических радиофармацевтических лекарственных препаратов, меченных изотопом ^{177}Lu .

Ключевые слова: ГРП, ПСМА, ПЭТ/КТ, радиофармацевтические лекарственные препараты, рак предстательной железы, тераностика.

Для цитирования: Великова М.В., Тимофеев В.В., Рыжкова Д.В. Технологии получения тераностических пар радиофармацевтических лекарственных препаратов для диагностики и лечения рака предстательной железы: обзор литературы. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(3):172-185. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-172-185.

APPROACHES TO THE PRODUCTION OF THERANOSTIC COUPLES OF RADIOPHARMACEUTICALS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PROSTATE CANCER: A LITERATURE REVIEW

Velikova M. V., Timofeev V. V., Ryzhkova D. V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Velikova Mariia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: mariavelikova07@gmail.com

Received 12 March 2023; accepted 07 April 2023.

ABSTRACT

Currently, prostate cancer (PC) is one of the most common malignant neoplasms in men. More than 400,000 cases of prostate cancer are diagnosed annually in the world; in a number of countries, it occupies the second or third place in the structure of oncological diseases. A promising technology for the diagnosis and treatment of oncological diseases in nuclear medicine is radiotheranostics as an integrated approach that combines diagnostics and therapy using a single chemical molecule, but different radioisotopes. For prostate cancer, the diagnostic radioisotope ^{68}Ga and the therapeutic isotopes — ^{177}Lu and ^{225}Ac are used. The article discusses modern technologies for the production of radiopharmaceuticals for the diagnosis and radionuclide treatment of prostate cancer using theranostic pairs based on $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ isotopes, as well as the prospects for the synthesis of new therapeutic radiopharmaceuticals labeled with the ^{177}Lu isotope.

Key words: EMG, PET/CT, prostate cancer, PSMA, radiopharmaceuticals, theranostics.

For citation: Velikova MV, Timofeev VV, Ryzhkova DV. Approaches to the production of theranostic couples of radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of prostate cancer: a literature review. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(3):172-185. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-3-172-185.

Список сокращений: ГРП — гастрин-рилизинг пептид, ДМФА — диметилформамид, КТ — компьютерная томография, мКРРПЖ — метастатический кастрат-резистентный рак предстательной железы, ПСМА — простат-специфический мембранный антиген, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РПЖ — рак предстательной железы, РФЛП — радиофармацевтический лекарственный препарат.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы все большую популярность в России и за рубежом приобретает тераностика — область медицины, сочетающая в себе терапию и определение опухолевых заболеваний путем использования одной молекулы, меченной радиоизотопами для диагностики (гамма-излучающие изотопы) и лечения (альфа- и бета-излучающие изотопы). Типичными радионуклидными парами для тераностики рака предстательной железы являются диагностический радиоизотоп ^{68}Ga и терапевтические изотопы — бета-излучатель ^{177}Lu и альфа-излучатель ^{225}Ac .

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОИЗОТОПА ^{68}Ga

Радиоизотоп ^{68}Ga имеет ультракороткий период полураспада (67,7 мин.), что является преимуществом в медицине, так как этого времени достаточно для синтеза радиофармацевтических препаратов на его основе и выполнения радиоизотопного исследования — позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ).

Радиоизотоп ^{68}Ga можно наработать из ^{68}Zn , используя циклотрон — циклический ускоритель заряженных частиц. На циклотроне радиоизотопы для медицинского применения нарабатывают из нерадиоактивных материалов — мишенного вещества, которое подвергается бомбардировке протонами или дейтронами. Под воздействием пучка заряженных частиц происходит ядерная реакция в атомах мишенного вещества, при этом происходит превращение стабильных химических элементов в радиоактивные. Помимо циклотронного способа, дочерний радиоизотоп ^{68}Ga можно получить из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, в котором в качестве материнского изотопа используется ^{68}Ge , который в последующем претерпевает распад посредством испускания позитрона (β^+ — 90 %) и электронного захвата с последующим превращением в стабильный изотоп ^{68}Zn . Период полураспада материнского радиоизотопа ^{68}Ge составляет 270,8 дня, что

определяет срок годности медицинского изделия генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$. Генератор $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ выпускается в России ЗАО «Циклотрон», Обнинск.

Важную роль в получении радиофармпрепаратов на основе изотопа ^{68}Ga играет его радионуклидная чистота при его получении из генератора $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, который в большинстве случаев не может быть напрямую использован для синтеза радиологандов из-за содержащихся примесей катионов металлов в растворе элюата. Касаясь примесного состава элюата ^{68}Ga , следует отметить, что помимо дочернего изотопа в растворе в малом количестве могут присутствовать радионуклидные примеси как материнского изотопа ^{68}Ge (порядок 10^{-3} % от общей активности элюата), так и других конкурирующих катионов металлов в элюате: главным образом, Fe^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , которые препятствуют образованию комплексов $^{68}\text{Ga}^{3+}$ с хелатирующими фрагментами химических предшественников радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), а материнский изотоп ^{68}Ge несет дополнительную дозовую нагрузку на пациента [1].

В литературе описаны три методики для устранения примесей катионов металлов из элюата ^{68}Ga , получившие широкое распространение. Наиболее простой способ — это отбор фракции с максимальной концентрацией ^{68}Ga (фракционирование) [2]. Этот подход уменьшает относительное содержание химических и радионуклидных примесей за счет более высокой удельной активности ^{68}Ga , но не исключает их.

Вторая группа методов основана на сорбции изотопа в виде иона $^{68}\text{Ga}^{3+}$ на катионообменных смолах с последующими промывкой и элюированием. Методы хорошо себя зарекомендовали при очистке от химических примесей Ti^{4+} , Zn^{2+} и Fe^{3+} , а также от материнского ^{68}Ge . Недостаток этого метода в том, что необходимо использовать органические растворители в синтезе РФЛП [3–7]. Радиохимический синтез с использованием обработанного ацетоном ^{68}Ga может обеспечить необходимую радиохимическую чистоту, однако требуются дополнительные этапы очистки, поскольку ацетон не одобрен для медицинского применения. Учитывая ультракороткий период полураспада радиоизотопа ^{68}Ga , дополнительные временные затраты на очистку РФЛП становятся препятствием для его применения.

Группа методов анионообменной очистки основана на способности ^{68}Ga образовывать комплексы $[\text{GaCl}_4]^-$ и $[\text{GaCl}_6]^{3-}$ при смешивании с концентрированными растворами HCl или NaCl . Эти комплексы можно сорбировать на анионообменных смолах, а затем легко разрушать их путем пропускания че-

рез сорбент небольшого количества воды [8–11]. При этом получаемый элюат по своему составу сразу пригоден для мечения пептида без корректировки состава. В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России разработан способ образования анионных комплексов ^{68}Ga путем его пропускания через слой сухого NaCl с последующим элюированием водой для инъекций, что позволило увеличить выход сорбции и увеличить суммарный выход очищенного радиоизотопа до 80 %. Для этого использовались картриджи увеличенной массы с использованием сорбента Oasis WAX и стандартных колонок для твердофазной экстракции [12].

ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РПЖ занимает второе место в структуре заболеваемости онкологическими патологиями у мужчин, поэтому поиск новых высокоэффективных методов визуализации для первичного опухолевого очага, стадирования и рестадирования РПЖ является актуальной проблемой здравоохранения. Наиболее перспективными представляются методы функциональной визуализации, в том числе гибридные технологии ядерной медицины — ПЭТ-КТ и ПЭТ-МРТ с мечеными лигандами к простат-специфическому мембранному антигену (ПСМА).

Простат-специфический мембранный антиген также известен как фолатгидролаза I, глутаматкарбоксипептидаза II — это интегральный мембранный протеин, впервые обнаруженный в клетках РПЖ линии LNCaP [13]. Антиген в норме экспрессируется на мембранах всех клеток предстательной железы. Гиперэкспрессия ПСМА наблюдается в опухолевых клетках РПЖ. Многочисленные исследования продемонстрировали прямую корреляционную зависимость между гиперэкспрессией ПСМА на поверхности клеток РПЖ и степенью анаплазии первичной опухоли, появлением отдаленных метастазов и переходом заболевания в кастрационно-резистентную форму [14]. Уровень экспрессии данного антигена может служить прогностическим фактором возникновения рецидива заболевания [15]. Следует отметить, что ПСМА не только является тканевым биомаркером РПЖ, но и мишенью для таргетной терапии с помощью лигандов, меченных бета- или альфа-эмиттерами. Поэтому развитие методов получения ПСМА, меченных ^{68}Ga , является актуальным.

В настоящее время предложено множество лигандов к ПСМА, предназначенных для визуализации методом ядерной медицины, среди которых наиболее широкое применение получила ациклическая *N,N'*-бис-[2-гидрокси-5-(карбоксиэтил)бензил]этилендиамин-*N,N'*-диуксусная кислота (PSMA-HBED-CC; ПСМА-11) [16], способная образовывать комплексы с изотопом ^{68}Ga , формула которой представлена на рисунке 1. Этот комплекс успешно используется в медицине для диагностики рака предстательной железы [17, 18].

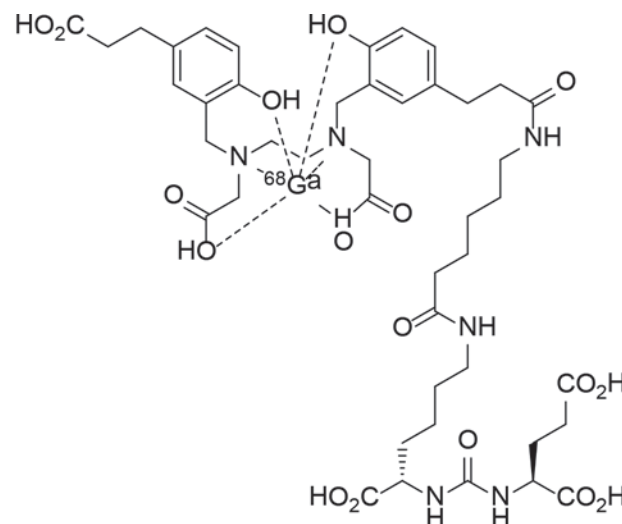


Рис. 1. Структура комплекса ^{68}Ga -ПСМА-11

Отличительными свойствами ^{68}Ga -ПСМА-11 являются сильная аффинность связывания с ПСМА-белком и инкорпорация в клетку РПЖ, что обеспечивает получение диагностического изображения высокого качества. Недавно РФЛП ^{68}Ga -ПСМА-11 был одобрен FDA для его использования в диагностике рака предстательной железы. Структурно лиганд ПСМА-11 состоит из трех частей: производное мочевины (связующее), полученное из природных аминокислот L-лизина и L-глутаминовой кислоты, шестичленный линейный углеводород с функциональностью амина и карбоновой кислоты на конце и специфический хелатор для ^{68}Ga , называемый HBED-CC.

Синтез ПСМА-11 включает в себя создание двух основных фрагментов, спейсера 7 и мочевинового компонента 8, с последующим их связыванием через амидную связь с использованием связующего агента, и полученный аддукт будет впоследствии лигирован с хелатирующим агентом (HBED-CC-трис(трет-бутил)эфиром) (рис. 2).

Соединение 6 может быть получено путем конъюгации кислоты 7 и аминопроизводного мочевины-

ного компонента 8 после удаления карбаматной защиты. Кислота 7 может быть получена из коммерчески доступной 6-аминокапроновой кислоты с использованием соответствующего процесса защиты. Компонент мочевины 8 может быть результатом конъюгации соответствующим образом защищенной глутаминовой кислоты и производного лизина с дисукцинимидилмочевиной.

Чтобы убедиться в возможности эффективного введения изотопа ^{68}Ga в структуру, синтезированный ПСМА-11 подвергли радиоактивному мечению с помощью ^{68}Ga . Было обнаружено, что радиохимическая чистота меченого продукта ^{68}Ga -ПСМА-11 составляет $> 95\%$, что свидетельствует о высококачественном продукте, который пригоден для медицинского применения [19].

Несмотря на значимое преимущество в визуализации онкологического процесса перед другими лигандами к ПСМА, оказалось, что химический предшественник ПСМА-11 не способен связываться с терапевтическими радионуклидами (^{177}Lu или ^{225}Ac), поэтому в последние годы широкое применение находит модифицированный 1,4,7,10-тетраазациклододекан- $\text{N,N',N'',N'''}'$ -тетрауксусной кислотой (ДОТА) хелатор ПСМА-617, представленный

на рисунке 3. У ^{68}Ga -ПСМА-617 схожее биораспределение, но его использование требует более длительного протокола сканирования [20, 21].

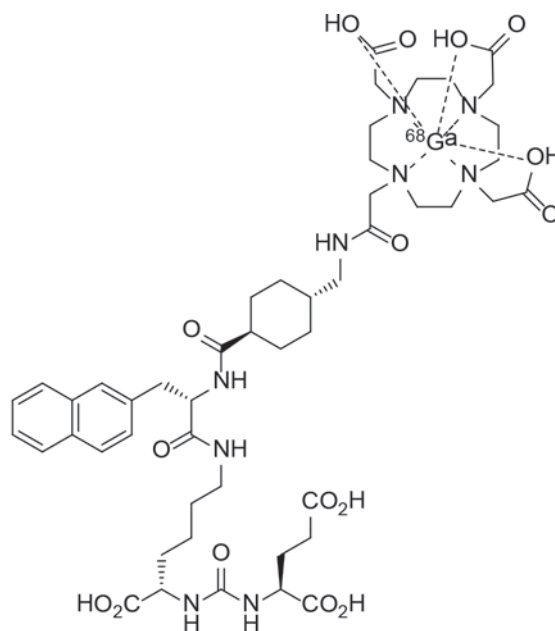


Рис. 3. Структура комплекса ^{68}Ga -ПСМА-617

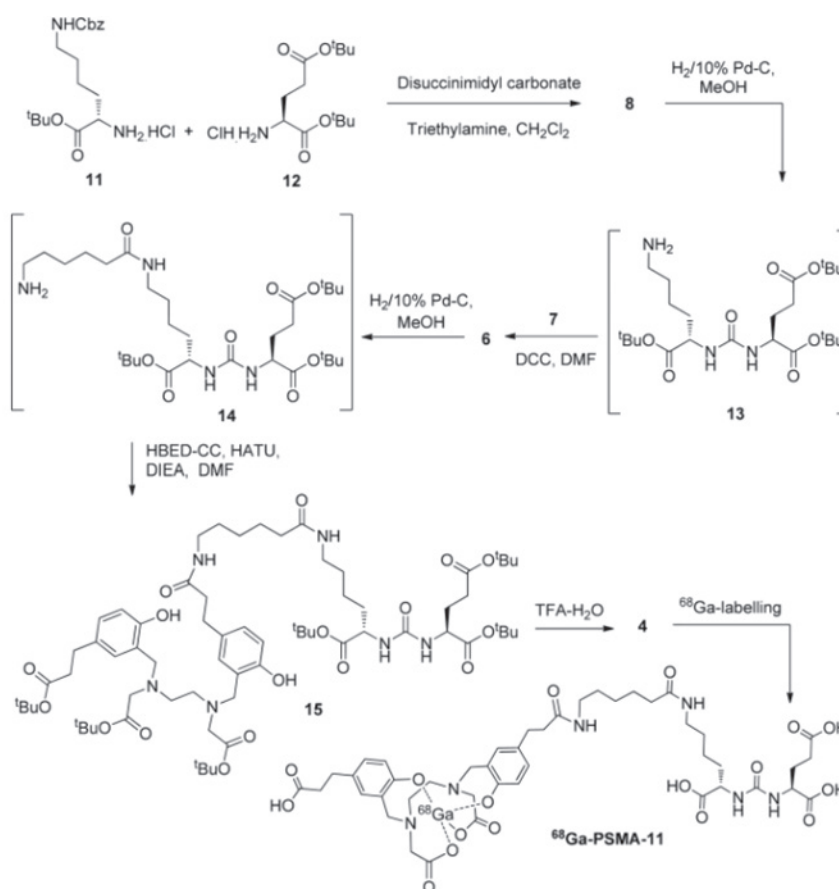


Рис. 2. Синтез ^{68}Ga -ПСМА-11 [19]

В работе [22] проведен анализ публикаций, посвященных информативности ПЭТ с ^{68}Ga -ПСМА в диагностике рака предстательной железы. Чувствительность в обнаружении первичной опухоли составляет 70 %, метастазов в лимфоузлы — 61 %, а специфичность — 84 % и 97 %. Основными причинами низкой чувствительности ПЭТ-КТ с ^{68}Ga -ПСМА являются не только малые размеры опухолевого очага, но и низкая экспрессия ПСМА на мембранах опухолевых клеток примерно у 10 % больных раком предстательной железы, резистентные к антиандрогенной терапии формы рака предстательной железы (например, нейроэндокринный рак).

Новым шагом к повышению эффективности ПЭТ-диагностики рака предстательной железы стала разработка меченых соединений на основе гастрин-рилизинг пептида (ГРП), рецепторы к которому также экспрессируются на клетках рака предстательной железы [23]. Гастрин-рилизинг пептид обладает высоким сродством к рецепторам бомбезина BB1 и BB2. В исследовании Minamimoto R. с соавторами (2018 г.) продемонстрирована высокая чувствительность меченого соединения, имеющего тропность к рецепторам ГРП для обнаружения первичного РПЖ — 88 % и для обнаружения метастазов в лимфатических узлах — 70 % [24]. В более раннем исследовании Minamimoto R. с соавторами (2016 г.), выполненном на малой когорте пациентов (7 пациентов), произведено пря-

мое сопоставление результатов ПЭТ-визуализации с мечеными ПСМА и ГРП [25]. При этом не было обнаружено полной сопоставимости полученных результатов, что позволило сделать вывод о необходимости создания соединения — гетеродимера, которое будет иметь аффинность одновременно к ПСМА и ГРП [25].

В последние годы появились публикации о разработке меченных изотопами гетеродимеров на основе лиганда к ПСМА и агониста к ГРП производного от бомбезина (рис. 4) [26–30].

Тем не менее, существенным недостатком агонистов к ГРП является их сильная физиологическая активность и митогенность — индукция клеточного деления, поэтому в настоящее время пристальное внимание сосредоточено на антагонистах к ГРП [31]. Кроме того, было продемонстрировано, что антагонисты ГРП имеют больше сайтов связывания с опухолевой клеткой, чем агонисты, что повышает захват меченого изотопом гетеродимера опухолевым узлом [32].

В публикациях последних лет появились сведения о разработке новых гетеродимеров, которые включают ПСМА-связывающий фрагмент и антагонист ГРП — GRPR RM26, связанный через глутаминовую кислоту, несущую хелатор NOTA, для мечения радиометаллами или тирозин для радиогалогенирования (рис. 5) [33–35].

Меченый гетеродимер, описанный в исследовании Mitran B. с соавторами (2019 г.), продемонстри-

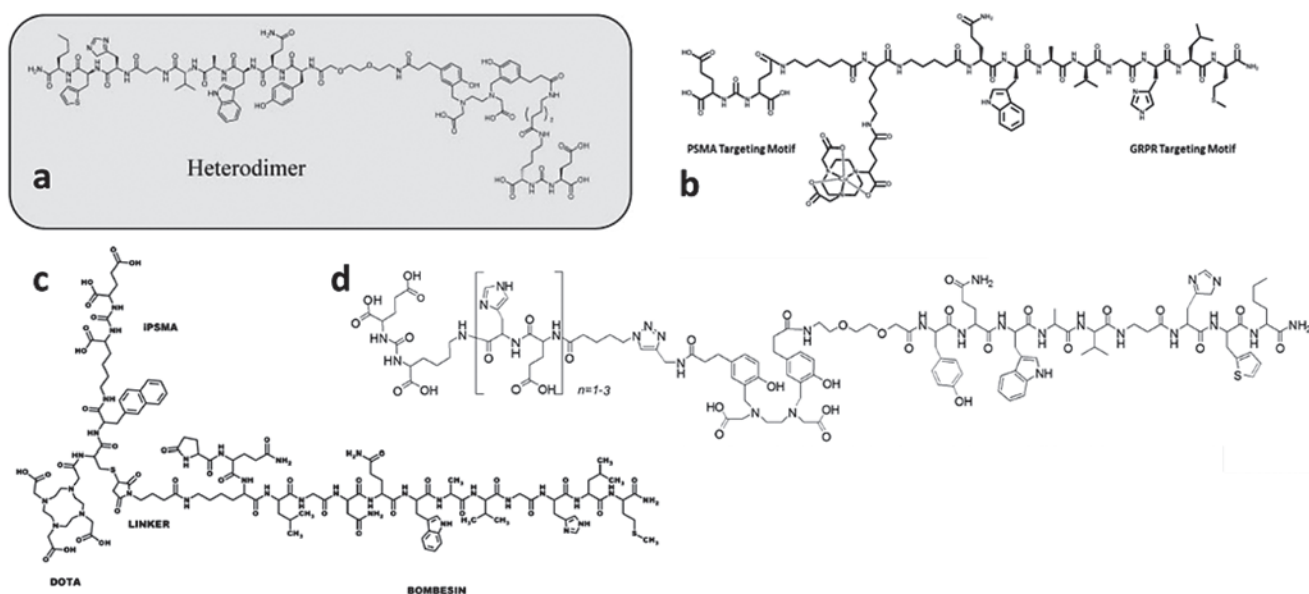


Рис. 4. Гетеродимеры, нацеленные на ПСМА и ГРП на основе агонистов ГРП: а) Glu-urea-Lys(Ahx)-HBED-CC-BZH3; б) DUPA-6-Ahx-(NODAGA)-5-Ava-BBN(7-14)NH₂; в) DOTA-PSMA(inhibitor)-Lys3-bombesin; д) HE0-HE3 [26–29]

ровал специфическое связывание с обеими мишенями: ПСМА и ГРП, однако его сродство к ПСМА было в субмикромольном диапазоне, что привело к низкому накоплению в опухолях, экспрессирующих только ПСМА [34]. Далее, той же группой исследователей были синтезированы три аналога гетеродимеров на основе пептида BQ7800 [35], используя следующие две стратегии для повышения аффинности к ПСМА-связывающего домена, а именно: путем включения фенилаланина, предполагая, что его гидрофобная боковая цепь будет взаимодействовать с Phe546, и Trp541 во входном тоннеле к месту связывания Glu-Ureido ПСМА-связывающего фрагмента и увеличения длины хелатора, который не влияет на сродство к ГРП.

Синтез BQ7810, BQ7812 и BQ7813 проводили на твердой фазе (смола Rink Amide MBHA). Все реакции сочетания проводили в ДМФА с использованием PyBOP и диизопропилэтиламина (DIPEA). После каждого связывания смолу промывали ДМФА, Fmoc удаляли обработкой 20 % пиперидином в ДМФА, и смолу снова промывали ДМФА. Сначала Fmoc-NH-PEG₆-COOH для BQ7810 и Fmoc-O₂Os-OH для BQ7812 и BQ7813 соединяли со связанным со смолой RM26. После этого Fmoc-Lys(Alloc)-OH, Fmoc-Phe-OH и Fmoc-8-Aoc-OH соединяли по одному для получения BQ7810 и BQ7812, и Fmoc-Lys(Alloc)-OH и Fmoc-8-Aoc-OH соединяли по одному для BQ7813. Перед окончательным удалением Fmoc защитную группу боковой цепи Alloc

на лизине удаляли добавлением PhSiH₃ и Pd(PPh₃)₄ в ДХМ. Реакцию оставляли на 3 часа, и смолу промывали дихлорметаном с последующим сочетанием NOTA-бис(третбутил)эфира, используя те же условия сочетания, что и для других. После этого Fmoc удаляли и на последней стадии связывали R₂-OH. Продукты отделяли от смолы, очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (ОФ-ВЭЖХ) и лиофилизировали с получением 2,7 мг BQ7810, 1,6 мг BQ7812 и 0,93 мг BQ7813 (рис. 6) [35].

Не меченный радиоизотопом гетеродимер BQ7812 продемонстрировал 10-кратное повышение аффинности к ПСМА. Он включает в себя ПСМА-связывающий фрагмент и антагонист ГРП RM26, связанный через глутаминовую кислоту, несущую хелатор NOTA для мечения радиометаллами.

Полученный гетеродимер имеет аффинность одновременно к ПСМА и к ГРП и специфически связывается с обеими клеточными мишенями. Быстрота связывания с биомишенями позволяет использовать его как визуализирующий радиофармацевтический препарат [35, 36].

В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России совместно с учеными Уппсальского университета (Швеция) разработана технология получения РФЛП ⁶⁸Ga-BQ7812 на основе гетеродимера BQ7812. Технология заключается во включении радиоактивного изотопа ⁶⁸Ga в молекулу гетеродимера BQ7812, которое проходило по радиохимиче-

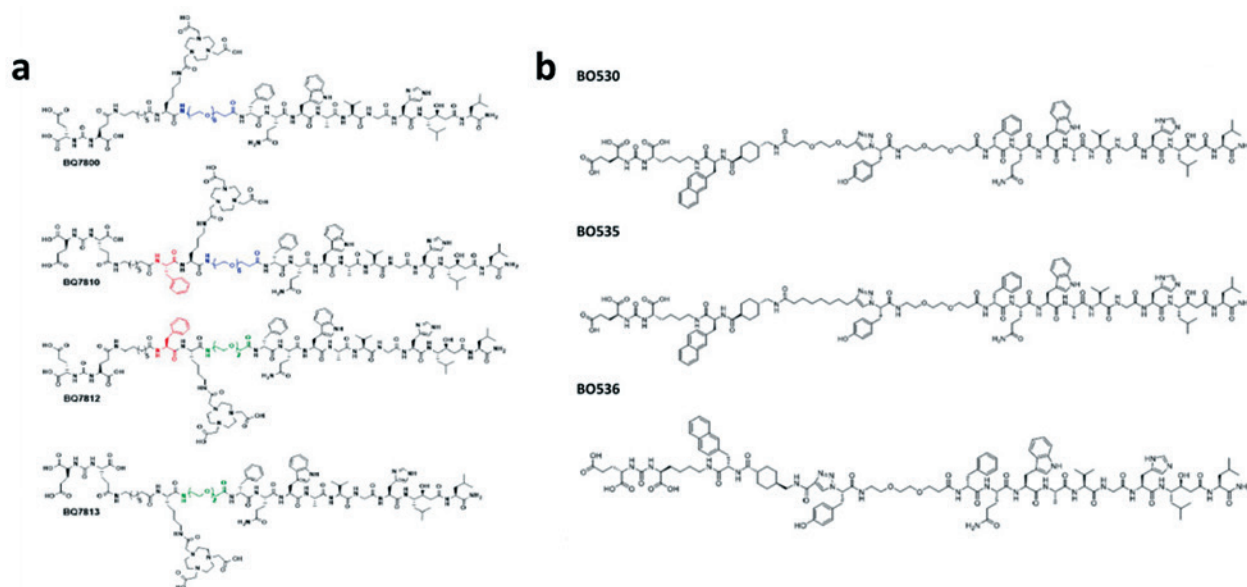


Рис. 5. Гетеродимеры лиганды к ПСМА и ГРП на основе агонистов ГРП:
а) производные NOTA-DUPA-RM26: BQ7800, BQ7810, BQ7812, BQ7813;
б) производные DUPA-X-triazolyl-Tyr-PEG2-RM26 (X=PEG2 (BO530), (CH₂)₈ (BO535), none (BO536)) [33–35]

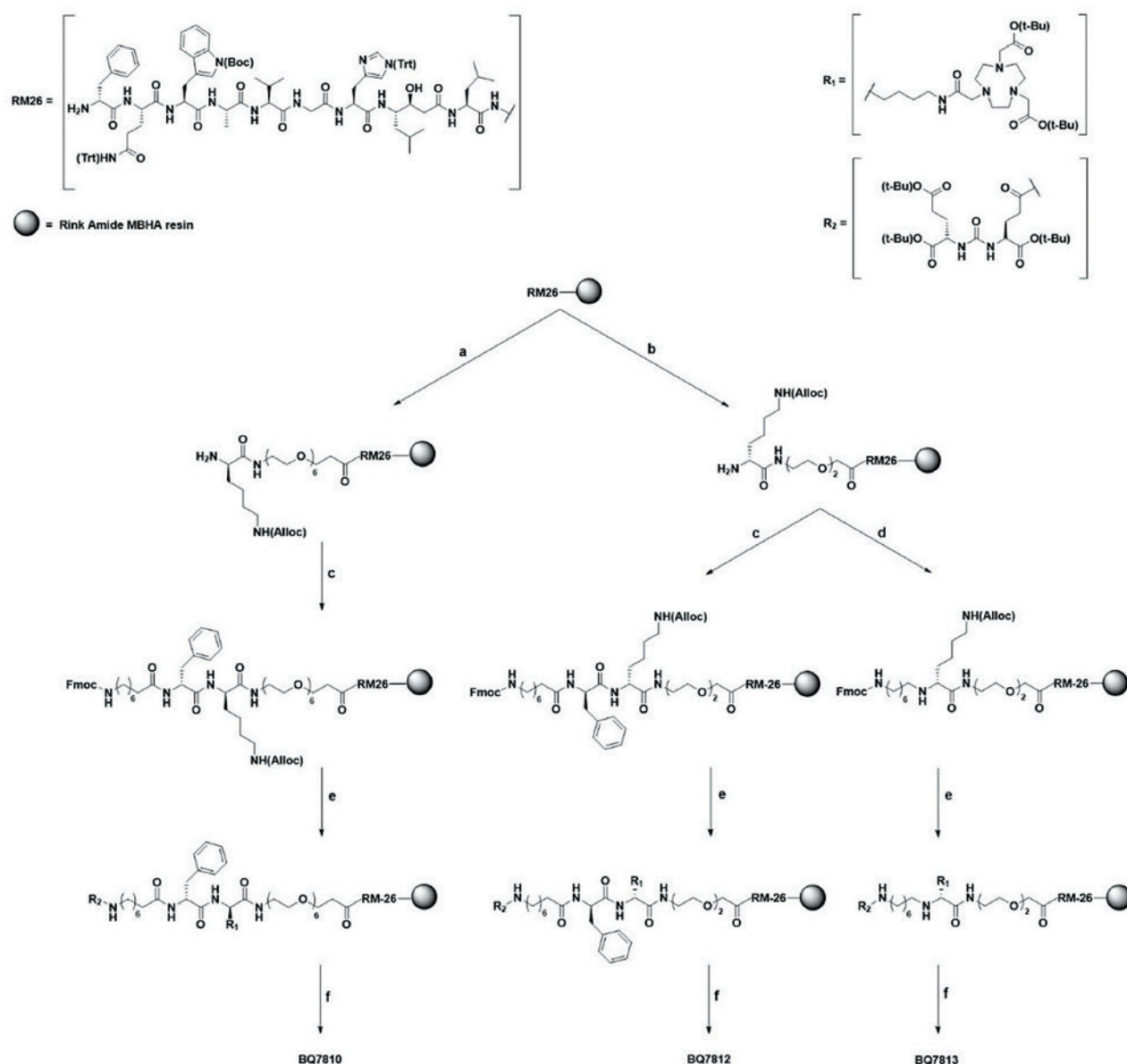


Рис. 6. Твердофазный синтез BQ7810, BQ7812 и BQ7813 с использованием смолы Rink Amide 4-Methylbenzhydrylamine (MBHA) [35]

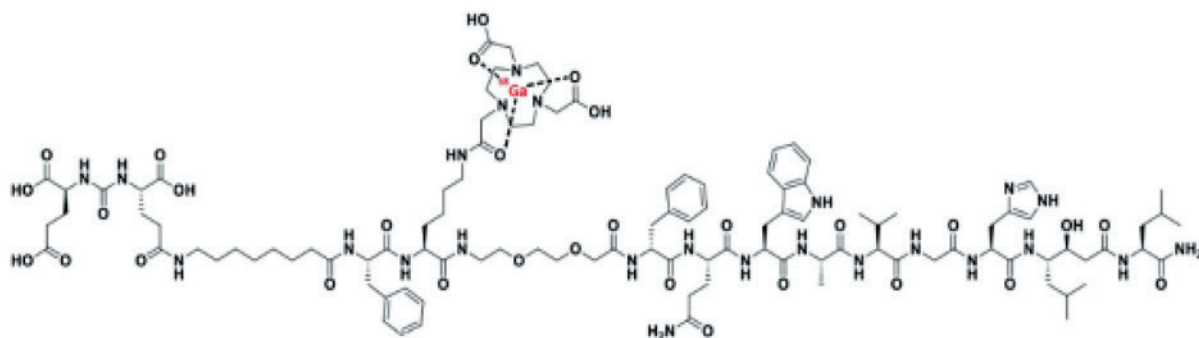


Рис. 7. Химическая формула радиофармацевтического препарата ^{68}Ga -BQ7812

ской реакции ионного обмена с радиоактивными металлами. Методика кондиционирования изотопа ^{68}Ga заключалась в элюировании $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ генератора 0,1 М раствором соляной кислоты, затем элюат, содержащий изотоп ^{68}Ga , пропускали последовательно через картридж с нанесенным в твердом агрегатном состоянии хлоридом натрия и через картридж WAX. В результате на картридж WAX осаждались $[\text{}^{68}\text{GaCl}_4]/[\text{}^{68}\text{GeCl}_4]^-$ и прочие анионные примеси. Картридж WAX промывали раствором хлорида натрия для удаления примесей, после чего через него пропускали воду для инъекций. При промывании картриджа происходит образование катиона $^{68}\text{Ga}^{3+}$, который впоследствии попадает в реакционный сосуд, установленный в модуле синтеза. В реакционный сосуд также загружается раствор гетеродимера BQ7812 и буферный раствор ацетата натрия для создания приемлемой осмолярности и pH [36]. После инкубации в реакционную смесь добавляется вода для инъекций. В результате синтеза было получено соединение, изображенное на рисунке 7.

ТЕРАНОСТИЧЕСКАЯ ПАРА РАДИОИЗОТОПОВ $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$

Термин «тераностика» включает в себя два понятия — «терапия» и «диагностика». В основе лежит применение химических соединений, которые являются одновременно средством диагностики и лечения. Тераностика в ядерной медицине основана на применении так называемых тераностических пар.

Для ^{68}Ga тераностической парой является бета-излучатель ^{177}Lu или альфа-излучатель ^{225}Ac [37]. Меняя радиоактивную метку в химическом соединении, возможно получить диагностический РФЛП для ПЭТ/КТ и терапевтический эффект от ^{177}Lu или ^{225}Ac за счет их высокой ионизирующей способности. Остальная часть молекулы остается неизменной по своим свойствам и распределяется в организме пациента практически одинаково.

Радиофармацевтические лекарственные препараты, содержащие терапевтические радиоизотопы, селективно накапливаются в пораженных тканях, где бета-излучение в случае ^{177}Lu или альфа-излучение в случае ^{225}Ac оказывает локальное летальное действие на опухолевые клетки, с которыми РФЛП специфически взаимодействует.

Не все хелаторы, способные связаться с изотопом ^{68}Ga , способны связаться с терапевтическим изотопом ^{177}Lu . Например, ^{68}Ga лучше связывается с хелатором NOTA, в то время как для ^{177}Lu более благоприятным для взаимодействия является хелатор DOTA.

Хелатор NOTA (1,4,7-триазациклононан-1,4,7-триуксусная кислота) быстро и эффективно подвергается радиоактивному мечению при комнатной температуре и отличается высокой стабильностью [38]. Триазациклононановые лиганды демонстрируют высокую конформационную и размерную селективность по отношению к ^{68}Ga (III) из-за меньших размеров соответствующей полости по сравнению с DOTA. Лиганд NOTA и его производные связывают ^{68}Ga (III) в псевдооктаэдрической координации — N_3O_3 с низкой деформацией [39].

Хелатор DOTA³ (1,4,7,10-тетраазациклодекан-1,4,7,10-тетрауксусная кислота). Металлический центр в комплексе Ga-DOTA инкапсулирован донорным набором N₄O₂ цикленового фрагмента и двух карбоксилатных групп цис-псевдооктаэдрическим способом. Как следствие, комплексы Ga-DOTA имеют отрицательный общий заряд в физиологических условиях. Радиомечение DOTA требует обычного или микроволнового нагрева для достижения адекватных выходов и специфической активности, что ограничивает его применение только термостойкими нацеленными векторами [40].

Термодинамическая стабильность комплекса Ga-NOTA примерно на девять порядков выше, чем Ga-DOTA [41]. Это является следствием встраивания небольшого катиона Ga(III) в полость девятичленного триазамакроцикла NOTA. В то же время катион Lu³⁺ имеет большие размеры, чем катион Ga³⁺, и из-за этих стерических факторов лучше связывается и удерживается хелатором DOTA.

Радиоизотоп ^{177}Lu используется в пептид-рецепторной радионуклидной терапии. Доказана терапевтическая эффективность использования РЛП на основе лигандов к простат-специфическому мембранному антигену, меченных ^{177}Lu , в терапии метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы (мКРПЖ). Радиофармацевтический лекарственный препарат, недавно одобренный FDA, представляет собой ^{177}Lu -PSMA-617, который считается последним достижением в лечении трудноизлечимой формы метастатического кастрат-резистентного рака предстательной железы.

Структурно матрица ПСМА-617 состоит из двух природных аминокислот, лизина, глутаминовой кислоты, и двух неприродных аминокислот, нафтилаланина, транексамовой кислоты, а также хелатора DOTA. Природные аминокислоты были связаны друг с другом через карбонильную группу, которая образует функциональность мочевины, в то время как неприродные аминокислоты и хелатор были последовательно связаны через боковую аминогруппу лизина.

В данный момент разрабатываются методы синтеза ПСМА-617 (рис. 8, 9). В частности, удобен и экономичен синтез ПСМА-617 с помощью

надлежащим образом защищенных составляющих аминокислот с использованием двух важных синтетических подходов, линейного и конвергентного.

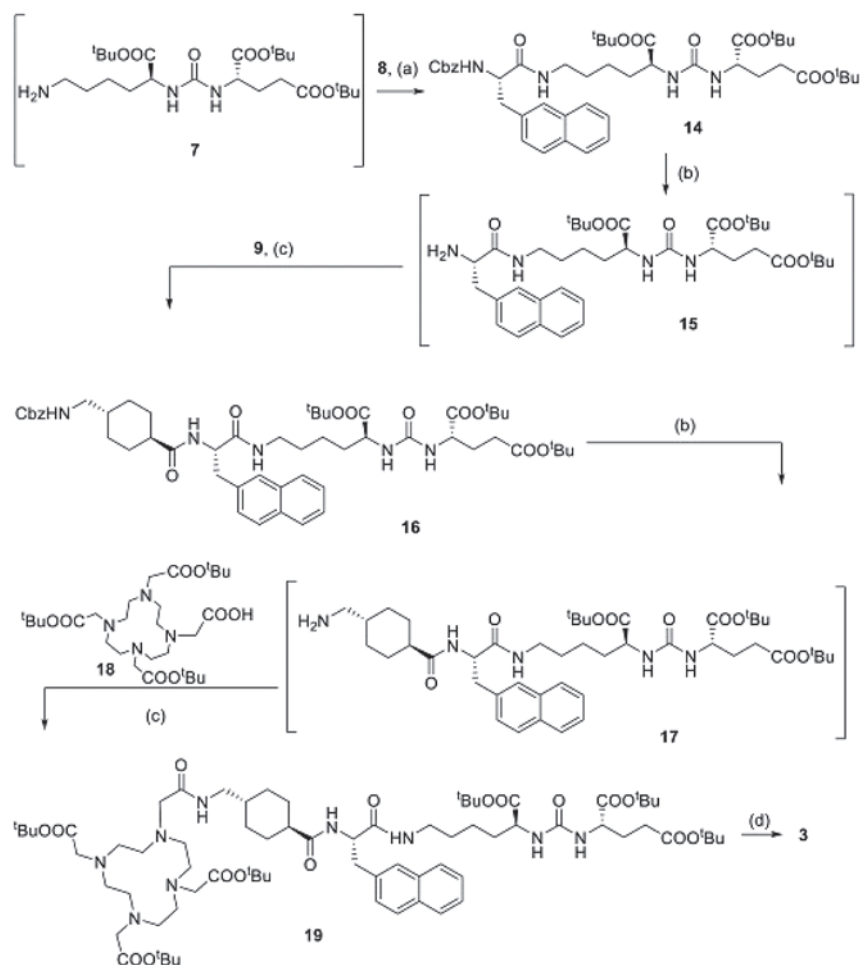


Рис. 8. Линейный синтез ПСМА-617 [42]

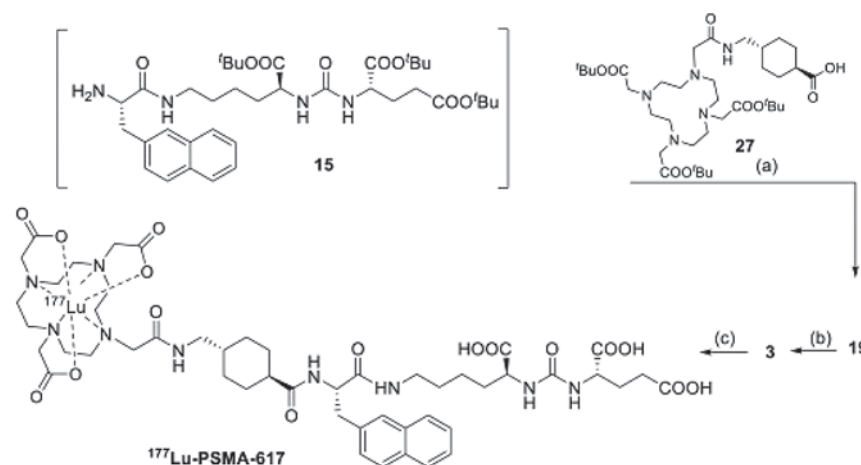


Рис. 9. Конвергентный синтез ПСМА-617 и мечение радионуклидом ^{177}Lu ($^{177}\text{LuCl}_3$, ацетатный буфер, 95 °C) [42]

Общий выход ^{177}Lu -ПСМА-617, достигнутый с помощью конвергентного подхода, был несколько выше, а задействованные химические процессы были менее сложными по сравнению с линейным подходом.

Анализ ВЭЖХ показал радиохимическую чистоту $> 98\%$ для радиофармацевтического препарата ^{177}Lu -ПСМА-617. Данные литературы свидетельствуют о безопасности и эффективности ^{177}Lu -ПСМА у мужчин с мКРПЖ, у которых традиционные методы лечения оказались неэффективными. Одно из исследований проводилось на группе из 254 мужчин с прогрессирующим гистологически подтвержденным мКРПЖ. ^{177}Lu -ПСМА-617 оказался безопасным и хорошо переносился пациентами с поздней стадией заболевания [42]. Случаев смерти, связанных с радиолигандной терапией, зафиксировано не было, и ни один пациент не прекратил терапию из-за побочных эффектов. Кроме того, четыре наиболее распространенных побочных эффекта, которые, возможно, связаны с ^{177}Lu -ПСМА-617, а именно: анемия, утомляемость, тромбоцитопения и лимфопения, наблюдались при третьей степени тяжести только у $7,1\%$ (18/254) [42].

ПЕРСПЕКТИВЫ СИНТЕЗА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ^{177}Lu -BQ7812

Известные соединения ^{177}Lu : ^{177}Lu -ПСМА-617 или ^{177}Lu -DOTATATE в настоящий момент успешно применяются в терапии многих типов рака. Однако, используя те же хелаторы, что и для ^{68}Ga , можно столкнуться с той же недостаточной чувствительностью к отдельным типам рака.

В связи с этим представляется перспективным синтез меченного изотопом ^{177}Lu гетеродимера BQ7812, имеющего аффинность одновременно к ПСМА и к ГРП. Именно за счет наличия у молекулы РФЛП двух специфических доменов, которые определяют ее способность взаимодействовать с двумя биологическими мишенями на поверхности опухолевых клеток рака предстательной железы, ожидается существенное повышение выявляемости заболевания с охватом трех когорт пациентов, а именно: больных с гиперэкспрессией на опухолевых клетках только рецепторов к гастрин-релизинг пептиду, лиц с гиперэкспрессией на поверхности опухолевых клеток только простат-специфического мембранного антигена и пациентов с умеренной экспрессией биологических маркеров рака предстательной железы. Однако

этот синтез может быть несколько проблематичным, так как, в отличие от уже известных препаратов ^{177}Lu -PSMA-617 и ^{177}Lu -DOTATATE, содержащих хелатор DOTA, гетеродимер BQ7812 содержит хелатор NOTA, с которым из-за стерических факторов могут возникнуть проблемы при включении в него радиоизотопа ^{177}Lu .

В настоящий момент существуют несколько успешных работ, посвященных изучению мечения соединений, содержащих хелатор NOTA, радиоизотопом ^{177}Lu .

В работе Pandeya U. с соавторами (2017 г.) изучалось взаимодействие NOTA-NCS и ^{177}Lu [43]. Для получения $> 95\%$ выхода ^{177}Lu -NOTA-NCS было определено, что оптимальное молярное соотношение ^{177}Lu и NOTA-NCS составляет 1:2 [44]. При соотношении 1:1 М ^{177}Lu и NOTA-NCS образовалось $84,1 \pm 4,6\%$ ^{177}Lu -NOTA-NCS при инкубации реакционной смеси в течение 15 мин. при комнатной температуре.

Стабильность изучалась в физиологическом растворе и сыворотке. После 7 суток инкубации в физиологическом растворе содержание ^{177}Lu -NOTA-NCS составило $86,8 \pm 1,4\%$. Связывание с белками ^{177}Lu -NOTA-NCS оценивали после 3 часов инкубации в сыворотке путем осаждения белков ацетонитрилом. ^{177}Lu -NOTA-NCS демонстрирует высокое связывание с белками ($75 \pm 4\%$).

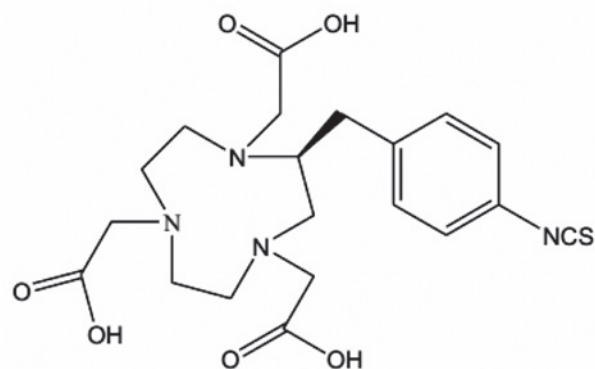


Рис. 10. Структура NOTA-NCS [43]

В работе Ahenkorah S. и коллег (2022 г.) авторами изучалось взаимодействие 3p-C-NETA и ^{177}Lu [44]. Комплексообразование $[^{177}\text{Lu}]\text{LuCl}_3$ с 3p-C-NETA проводилось 12 минут при 25°C ($0,25\text{M}$ NH_4OAc , $\text{pH} = 5$). Радиохимическая чистота составила $99,4 \pm 0,4\%$. Аналогичные результаты наблюдались при 95°C . При этом более 95% комплекса ^{177}Lu -3p-C-NETA оставались интактными в фосфатно-солевом буфере и сыворотке человека даже после 10-дневной инкубации.

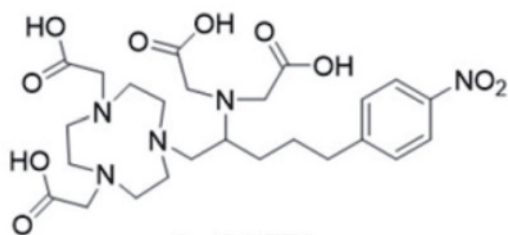


Рис. 11. Структура 3p-C-NETA [44]

В исследовании Zhuo L. с соавторами (2019 г.) изучалось взаимодействие ^{177}Lu пептидов на основе RM26, который является составной частью гетеродимера BQ7812 [45]. Для всех процессов меченая эффективность включения радиоактивного изотопа в состав химического соединения составила более 95 %, и свободного ^{177}Lu практически не было обнаружено. Радиохимическая чистота составила > 98 % для каждого производного RM26. В сыворотке при 37 °C было обнаружено, что меченые соединения стабильны через 72 часа. Радиохимическая чистота через 72 часа составила от 92 до 97 %.

Таким образом, синтез меченного изотопом ^{177}Lu гетеродимера BQ7812 представляется возможным и перспективным.

ВЫВОДЫ

В статье были рассмотрены современные технологии получения радиофармацевтических препаратов для диагностики РПЖ, возможности и перспективы применения тераностической пары $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$, а также синтеза нового терапевтического гетеродимера, меченного изотопом ^{177}Lu .

В заключение стоит еще раз подчеркнуть, что тераностика на данный момент является одним из наиболее успешных подходов к диагностике и лечению онкологических заболеваний. Поиск и изучение новых тераностических пар существенно расширит возможности ядерной медицины и позволит проводить более эффективную диагностику и лечение онкологических заболеваний, в том числе РПЖ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Larenkov A. Preparation of ^{68}Ga compounds of high chemical and radiochemical purity for positron emission tomography: Ph. Candidate of Chemical Sciences: 02.00.14. Federal State Research Institution of the

Burnazyan Federal Medical and Biological Center, Moscow, 2015. 154 p. In Russian [Ларенков А.А. Получение препаратов ^{68}Ga высокой химической и радиохимической чистоты для позитронно-эмиссионной томографии: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.14. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва, 2015. 154 с.].

2. Velikyan I, Beyer GJ, Långström B. Microwave-supported preparation of ^{68}Ga bioconjugates with high specific radioactivity. *Bioconjug Chem.* 2004;15(3):554–60. DOI: 10.1021/bc030078f.

3. Zhernosekov KP, Filosofov DV, Baum RP et al. Processing of generator-produced ^{68}Ga for medical application. *J Nucl Med.* 2007;48(10):1741–8. DOI: 10.2967/jnumed.107.040378.

4. Asti M, De Pietri G, Fraternali A, et al. Validation of $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator processing by chemical purification for routine clinical application of ^{68}Ga -DOTATOC. *Nucl Med Biol.* 2008;35(6):721–4. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2008.04.006.

5. Ocak M, Antretter M, Knopp R, et al. Full automation of ^{68}Ga labelling of DOTA-peptides including cation exchange prepurification. *Appl Radiat Isot.* 2010;68(2):297–302. DOI: 10.1016/j.apradiso.2009.10.006.

6. Belosi F, Cicoria G, Lodi F, et al. Generator breakthrough and radionuclidic purification in automated synthesis of ^{68}Ga -DOTANOC. *Curr Radiopharm.* 2013;6(2):72–7. DOI: 10.2174/1874471011306020002.

7. Schultz MK, Mueller D, Baum RP, et al. A new automated NaCl based robust method for routine production of gallium-68 labeled peptides. *Applied Radiation and Isotopes.* 2013;76:46–54. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2012.08.011>.

8. Schuhmacher J, Maier-Borst W. A new $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ radioisotope generator system for production of ^{68}Ga in dilute HCl. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes.* 1981;32(1):31–36. DOI:10.1016/0020-708x(81)90174-5.

9. Meyer GJ, Mäcke H, Schuhmacher J, et al. ^{68}Ga -labelled DOTA-derivatised peptide ligands. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31(8):1097–104. DOI: 10.1007/s00259-004-1486-0.

10. de Blois E, Sze Chan H, Naidoo C et al. Characteristics of SnO_2 -based $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator and aspects of radiolabelling DOTA-peptides. *Appl Radiat Isot.* 2011;69(2):308–15. DOI: 10.1016/j.apradiso.2010.11.015.

11. Mueller D, Klette I, Baum RP. Purification and labeling strategies for ^{68}Ga from $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator eluate. *Recent Results Cancer Res.* 2013;194:77–87. DOI: 10.1007/978-3-642-27994-2_5.

12. Antuganov DO, Ryzhkova DV, Timofeev VV, et al. Modification of the anion-exchange method of ^{68}Ga isotope concentration and automatic synthesis of [^{68}Ga]

Ga-PSMA-11 radiopharmaceutical. *Radiochemistry*. 2019;61(6):523–528. In Russian [Антуганов Д.О., Рыжкова Д.В., Тимофеев В.В. и др. Модификация анионо-обменной методики концентрирования изотопа ^{68}Ga и автоматический синтез радиофармпрепарата [^{68}Ga] Ga-ПСМА-11. *Радиохимия*. 2019;61(6):523–528].

13. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, et al. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res*. 1993;53(2):227–30.

14. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2004;91(3):528–39. DOI: 10.1002/jcb.10661.

15. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2003;9(17):6357–62.

16. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem*. 2012;23(4):688–97. DOI: 10.1021/bc200279b.

17. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, et al. [^{68}Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ^{18}F -FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(6):1085–6. DOI: 10.1007/s00259-012-2069-0.

18. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [^{68}Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):486–95. DOI: 10.1007/s00259-012-2298-2.

19. Ajish Kumar KS, Mathur A. Total chemical synthesis of PSMA-11: API for ^{68}Ga -PSMA-11 used for prostate cancer diagnosis. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2021; 3:100014. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2021.100014>.

20. Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2015;56(6):914–20. DOI: 10.2967/jnumed.114.147413.

21. Benešová M, Bauder-Wüst U, Schäfer M, et al. Linker Modification Strategies To Control the Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeting and Pharmacokinetic Properties of DOTA-Conjugated PSMA Inhibitors. *J Med Chem*. 2016;59(5):1761–75. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01210.

22. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, et al. ^{68}Ga -Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018;4(5):686–693. DOI: 10.1016/j.euf.2016.11.002.

23. Baratto L, Jadvar H, Iagaru A. Prostate Cancer Theranostics Targeting Gastrin-Releasing Peptide Receptors. *Mol Imaging Biol*. 2018; 20(4):501–509. DOI: 10.1007/s11307-017-1151-1.

24. Minamimoto R, Sonni I, Hancock S, et al. Prospective Evaluation of ^{68}Ga -RM2 PET/MRI in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer and Negative Findings on Conventional Imaging. *J Nucl Med*. 2018;59(5):803–808. DOI: 10.2967/jnumed.117.197624.

25. Minamimoto R, Hancock S, Schneider B, et al. Pilot Comparison of ^{68}Ga -RM2 PET and ^{68}Ga -PSMA-11 PET in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(4):557–62. DOI: 10.2967/jnumed.115.168393.

26. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a bispecific low-molecular heterodimer targeting both PSMA and GRPR for improved PET imaging and therapy of prostate cancer. *Prostate*. 2014;74(6):659–68. DOI: 10.1002/pros.22784.

27. Bandari RP, Jiang Z, Reynolds TS, et al. Synthesis and biological evaluation of copper-64 radiolabeled [DUPA-6-Ahx-(NODAGA)-5-Ava-BBN(7-14)NH₂], a novel bivalent targeting vector having affinity for two distinct biomarkers (GRPr/PSMA) of prostate cancer. *Nucl Med Biol*. 2014;41(4):355–63. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.083.

28. Escudero-Castellanos A, Ocampo-García B, Ferro-Flores G, et al. Synthesis and preclinical evaluation of the ^{177}Lu -DOTA-PSMA(inhibitor)-Lys3-bombesin heterodimer designed as a radiotheranostic probe for prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2019;40(3):278–286. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000966.

29. Liolios C, Schäfer M, Haberkorn U, et al. Novel Bispecific PSMA/GRPr Targeting Radioligands with Optimized Pharmacokinetics for Improved PET Imaging of Prostate Cancer. *Bioconjug Chem*. 2016;27(3):737–51. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.5b00687.

30. Mendoza-Figueroa MJ, Escudero-Castellanos A, Ramirez-Nava GJ, et al. Preparation and preclinical evaluation of ^{68}Ga -iPSMA-BN as a potential heterodimeric radiotracer for PET-imaging of prostate cancer. *J. Radioanal. Nucl. Chem*. 2018;318:2097–2105. DOI: 10.1007/s10967-018-6285-3.

31. Casanueva FF, Perez FR, Casabiell X, et al. Correlation between the effects of bombesin antagonists on cell proliferation and intracellular calcium concentration in Swiss 3T3 and HT-29 cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996;93:1406–1411. DOI: 10.1073/pnas.93.4.1406.

32. Mansi R, Fleischmann A, Mäcke HR, et al. Targeting GRPR in urological cancers — from basic research to clinical application. *Nat. Rev. Urol*. 2013;10:235–244. DOI: 10.1038/nrurol.2013.42.

33. Abouzayed A, Yim C-B, Mitran B, et al. Synthesis and Preclinical Evaluation of Radio-Iodinated GRPR/PSMA Bispecific Heterodimers for the Theranostics Application in Prostate Cancer. *Pharmaceutics*. 2019;11:358. DOI: 10.3390/pharmaceutics11070358.
34. Mitran B, Varasteh Z, Abouzayed A, et al. Bispecific GRPR-Antagonistic Anti-PSMA/GRPR Heterodimer for PET and SPECT Diagnostic Imaging of Prostate Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(9):1371. DOI: 10.3390/cancers11091371
35. Lundmark F, Abouzayed A, Mitran B, et al. Heterodimeric Radiotracer Targeting PSMA and GRPR for Imaging of Prostate Cancer-Optimization of the Affinity towards PSMA by Linker Modification in Murine Model. *Pharmaceutics*. 2020;12(7):614. DOI: 10.3390/pharmaceutics12070614.
36. Lundmark F, Abouzayed A, Rinne SS, et al. Preclinical Characterisation of PSMA/GRPR-Targeting Heterodimer [⁶⁸Ga]Ga-BQ7812 for PET Diagnostic Imaging of Prostate Cancer: A Step towards Clinical Translation. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):442. DOI: 10.3390/cancers15020442.
37. Qaim SM. Theranostic radionuclides: recent advances in production methodologies. *J Radioanal Nucl Chem*. 2019;322:1257–1266. DOI: 10.1007/s10967-019-06797-y.
38. Velikyan I, Maecke H, Langstrom B. Convenient preparation of ⁶⁸Ga-based PET-radiopharmaceuticals at room temperature. *Bioconjug Chem*. 2008;19(2):569–73. DOI: 10.1021/bc700341x.
39. André JP, Maecke HR, Zehnder M, et al. 1,4,7-Triazacyclononane-1-succinic acid-4,7-diacetic acid (NODASA): a new bifunctional chelator for radio gallium-labelling of biomolecules. *Chemical Communications*. 1998;12:1301–1302. DOI: 10.1039/a801294f.
40. Viola NA, Rarig RS, Ouellette W, et al. Synthesis, structure and thermal analysis of the gallium complex of 1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid (DOTA). *Polyhedron*. 2006;25(18):3457–3462. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2006.06.039>.
41. Clarke ET, Martell AE. Stabilities of the Fe(III), Ga(III) and In(III) chelates of N,N',N''-triazacyclononane-triacetic acid. *Inorganica Chimica Acta*. 1991;181:273–280. DOI: 10.1016/S0020-1693(00)86821-8.
42. Ajish Kumar KS, Mathur A. A convenient total synthesis of PSMA-617: A prostate specific membrane antigen (PSMA) ligand for prostate cancer endotherapeutic applications. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2022;6:100084. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2022.100084>.
43. Pandey U, Gamre N, Lohar SP, et al. A systematic study on the utility of CHX-A''-DTPA-NCS and NOTA-NCS as bifunctional chelators for ¹⁷⁷Lu radiopharmaceuticals. *Appl Radiat Isot*. 2017;127:1–6. DOI: 10.1016/j.apradiso.2017.04.028.
44. Ahenkorah S, Murce E, Cawthorne C et al. 3p-C-NETA: A versatile and effective chelator for development of Al18F-labeled and therapeutic radiopharmaceuticals. *Theranostics*. 2022;12(13):5971–5985. DOI: 10.7150/thno.75336.
45. Zhuo L, Yang X, Liao W, et al. Comparative cell uptake study of FITC-/177Lu-labeled RM26 monomer, dimer and trimer on PC-3: improving binding affinity of gastrin releasing peptide receptor (GRPR) antagonist via bivalency/trivalency. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*. 2019;319:881–889. DOI: 10.1007/s10967-018-6396-x.

Информация об авторах:

Великова Мария Викторовна, магистрант, лаборант-исследователь НИГ тераностики, НИЛ нейроэндокринных опухолей, научно-исследовательский центр персонализированной онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тимофеев Василий Владимирович, ведущий консультант циклотронно-радиохимической производственной группы отделения радиологии, младший научный сотрудник НИГ тераностики, НИЛ нейроэндокринных опухолей Научно-исследовательского центра персонализированной онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рыжкова Дарья Викторовна, д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник НИО ядерной медицины и тераностики, заведующий кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Velikova Mariia V., Master's student, laboratory researcher at the Theranostics Research Institute, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Center for Personalized Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Timofeev Vasilii V., Leading Consultant of the Cyclotron-Radiochemical Production Group of the Department of Radiology, Research Assistant of the Research Institute of Theranostics, Research Laboratory of Neuroendocrine Tumors, Research Center for Personalized Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Ryzhkova Daria V. Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Nuclear Medicine and Radiation Technologies with the Clinic of the Almazov National Medical Research Centre.

