



Том 3

№ 5

2023

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор
Академик РАН
Шляхто Евгений Владимирович





Том 3

№ 5

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



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)
Школьникова 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.

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.

© ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им.
В. А. Алмазова» Минздрава России, 2023.



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.

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.

© Almazov National Research Centre, 2023.

СОДЕРЖАНИЕ

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ И МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ КАК ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

6 Голухова Е. З., Керен М. А.,
Завалихина Т. В., Булаева Н. И., Сигаев И. Ю.,
Мерзляков В. Ю., Алшибая М. Д.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РИСКИ И ПРИЧИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ

14 Драпкина О. М., Лимонова А. С.,
Гарбузова Е. В., Мешков А. Н., Ершова А. И.
**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА:
ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ОЦЕНКИ
ПОЛИГЕННОГО РИСКА**

НЕВРОЛОГИЯ

22 Танашян М. М.
**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ НЕВРОЛОГИИ**

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

32 Мокрышева Н. Г.
**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД И
ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:
ПРОТИВНИКИ ИЛИ СОЮЗНИКИ?**

39 Сычев Д. А., Мирзаев К. Б.,
Денисенко Н. П.
**ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ В РОССИИ
ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

46 Бондаренко А. Б., Князева А. Р.,
Чебуркин Ю. В.
**РОЛЬ МИКРОРНК В ДИАГНОСТИКЕ РАКА
ПОЧКИ**

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

60 Ковальская В. Ю., Фалалеева Н. А.,
Терехова А. Ю., Даниленко А. А., Богатырева Т. И.
**ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА,
ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ВИЧ**

74 Каприн А. Д., Иванов С. А., Шегай П. В.,
Кучеров В. В., Петросян А. П., Степаненко В. Ф.,
Тищенко В. К., Сигов М. А., Петров Л. О.,
Стехова А. Т.
**РАДИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНИ
МИКРОСФЕРАМИ ГЕПАТОРЕН-МРНЦ:
РЕЗУЛЬТАТЫ I ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

82 Циберкин А. И., Тимкина Н. В.,
Заячковский Н. А., Пальцев А. А., Гринева Е. Н.
**НООК-ЭФФЕКТ В ПРАКТИКЕ
ЭНДОКРИНОЛОГА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

CONTENT

ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND MACHINE LEARNING AS A TOOL FOR PERSONALIZED MEDICINE

6 Golukhova E. Z., Keren M. A., Zavalikhina T. V., Bulaeva N. I., Sigaev I. Yu., Merzlyakov V. Yu., Alshibaya M. D.

USING MACHINE LEARNING METHODS FOR PERSONALIZED ASSESSMENT OF THE RISK OF DEATH AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

GENETIC RISKS AND CAUSES OF DISEASES

14 Drapkina O. M., Limonova A. S., Garbuzova E. V., Meshkov A. N., Ershova A. I.
PERSONALIZED PREVENTION: POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF POLYGENIC RISK ASSESSMENT

NEUROLOGY

22 Tanashyan M. M.
MODERN APPROACHES TO PERSONALIZED NEUROLOGY

ORIGINAL ARTICLE

32 Mokrysheva N. G.
PERSONALIZED APPROACH AND POPULATION STUDIES: OPPOSITORS OR ALLIES?

39 Sychev D. A., Mirzaev K. B., Denisenko N. P.
PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF PHARMACOGENETICS IN RUSSIA FOR THE PERSONALIZATION OF PHARMACOTHERAPY

LITERATURE REVIEW

46 Bondarenko A. B., Knyazeva A. R., Cheburkin Y. V.
ROLE OF MICRORNAs IN RENAL CANCER DIAGNOSTICS

CLINICAL CASES

60 Kovalskaya V. Y., Falaleeva N. A., Terekhova A. Yu., Danilenko A. A., Bogatyreva T. I.
EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF HODGKIN'S LYMPHOMA ASSOCIATED WITH HIV

74 Kaprin A. D., Ivanov S. A., Shegay P. V., Kucherov V. V., Petrosyan A. P., Stepanenko V. P., Tischenko V. K., Sigov M. A., Petrov L. O., Stehova A. T.

RADIOEMBOLIZATION OF THE LIVER BY ¹⁸⁸Re ALBUMIN MICROSPHERES 20–40 μm (“HEPATOREN”): RESULTS OF THE FIRST PHASE OF THE STUDY

81 Tsiberkin A. I., Timkina N. V., Zayachkovskiy N. A., Paltsev A. A., Grineva E. N.
HOOK-EFFECT IN THE ENDOCRINOLOGY PRACTICE: CASE-REPORT

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.12-005.4:004.8

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Голухова Е. З., Керен М. А., Завалихина Т. В., Булаева Н. И.,
Сигаев И. Ю., Мерзляков В. Ю., Алшибая М. Д.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный медицинский
исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Керен Милена Абрековна,
ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева»
Минздрава России,
Рублевское шоссе, д. 135, Москва, Россия,
121552.
E-mail: milenamailru@mail.ru

Статья поступила в редакцию 17.07.2023
и принята к печати 07.08.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Стремление к улучшению и оптимизации результатов хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС), наряду с наблюдаемой интеграцией в здравоохранение методов искусственного интеллекта, создает предпосылки для изучения возможностей методов машинного обучения для прогнозирования неблагоприятных исходов после кардиохирургических вмешательств. **Целью** нашего исследования являлась оценка и сравнение точности прогнозирования смерти после операции АКШ с помощью методов машинного обучения и рекомендованной к применению шкалы оценки кардиохирургического риска EuroSCORE 2. **Материалы и методы.** На основании анализа обезличенных медицинских данных об исходах операции аортокоронарного шунтирования у 2 826 больных ИБС (выжившие — 2 785, умершие — 41), с помощью методов машинного обучения (логистическая регрессия (ЛР), LightGBM, XGBoost, CatBoost, бустинговая модель) были разработаны прогностические модели, оценивающие риск внутригоспитальной смерти после вмешательства. Эффективность прогнозирования полученных моделей была сравнена с результатами прогнозирования шкалы EuroSCORE 2. Для оценки производительности моделей использовались метрики, рекомендованные при анализе несбалансированных данных: точность, полнота, специфичность, F1-мера, ROC-AUC. **Результаты.** Модель, разработанная с помощью ЛР, обладала максимальной полнотой (0,88), однако при этом значительно превышала риск смерти (точность — 0,03). F1-мера для модели ЛР составила 0,06, ROC AUC — 0,77. Модели градиентного бустинга (LightGBM, XGBoost, CatBoost), в сравнении с ЛР, обладали более высокими показателями полноты, точности, специфичности, F1-меры и AUC. При этом наилучшие метрики качества наблюдались у бустинговой

модели (БМ), которая объединяла в себе ЛР и модели градиентного бустинга. Показатели эффективности БМ: точность — 0,67, полнота — 0,50, F1-мера — 0,57, специфичность — 1,0, ROC-AUC — 0,85. Модель риска EuroSCORE 2 показала крайне низкую эффективность в прогнозировании смерти на исследуемой выборке: точность — 0,143, полнота — 0,125, F1-мера — 0,133, специфичность — 0,97, ROC-AUC — 0,47. **Заключение.** Методы машинного обучения (ММО) перспективны в прогнозной аналитике в кардиохирургии. В нашем исследовании прогностические модели на основе ММО показали преимущество в точности расчета риска госпитальной смерти после КШ в сравнении с классической моделью EuroSCORE 2. Для получения оптимальной модели риска, адаптированной к условиям применения в РФ, необходимы широкомасштабные многоцентровые исследования.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, искусственный интеллект, ишемическая болезнь сердца, машинное обучение, смерть после коронарного шунтирования.

Для цитирования: Голухова Е.З., Керен М.А., Завалихина Т.В., Булаева Н.И., Сигаев И.Ю., Мерзляков В.Ю., Алишбая М.Д. Применение методов машинного обучения для персонализированной оценки риска летального исхода после операции аортокоронарного шунтирования. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(5):6-13. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-6-13. EDN: AVQVDF

USING MACHINE LEARNING METHODS FOR PERSONALIZED ASSESSMENT OF THE RISK OF DEATH AFTER CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Golukhova E. Z., Keren M. A., Zavalikhina T. V., Bulaeva N. I., Sigaev I. Yu., Merzlyakov V. Yu., Alshibaya M. D.

A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

Corresponding author:

Keren Milena A.,
A. N. Bakulev National Medical Research
Center for Cardiovascular Surgery,
Rublevskoe shosse, 135, Moscow, Russia,
121552.
E-mail: milenamailru@mail.ru

Received 17 July 2023; accepted 07 August 2023.

ABSTRACT

Relevance. The desire to improve and optimize the results of surgical treatment of coronary heart disease (CHD), along with the observed integration of artificial intelligence methods into healthcare, creates prerequisites for exploring the possibilities of machine learning meth-

ods for predicting adverse outcomes after cardiac surgery. The purpose of our study was to evaluate and compare the accuracy of predicting death after CABG surgery using machine learning methods and the recommended cardiac risk assessment scale EuroSCORE 2. **Materials and methods.** Based on the analysis of depersonalized medical data on the outcomes of coronary artery bypass surgery in 2,826 patients with coronary artery disease (survivors — 2,785, deceased — 41), using machine learning methods (logistic regression (LR), LightGBM, XGBoost, CatBoost, boosting model), prognostic models were developed that assess the risk of in-hospital death after intervention. The forecasting efficiency of the obtained models was compared with the forecasting results of the EuroSCORE 2 scale. To evaluate the performance of the models, the metrics recommended for the analysis of unbalanced data were used: precision, recall, specificity, F1-measure, ROC-AUC. **Results.** The model developed with the help of LR had the maximum recall (0.88), but at the same time significantly overestimated the risk of death (precision — 0.03). F1-measure for the LR model was 0.06, ROC AUC — 0.77. Gradient boosting models (LightGBM, XGBoost, CatBoost), in comparison with LR, had higher indicators of precision, recall, specificity, F1-measures and AUC. At the same time, the best quality metrics were observed in the boosting model (BM), which combined LR and gradient boosting models. BM performance indicators: precision — 0.67, recall — 0.50, F1-measure — 0.57, specificity — 1.0, ROC-AUC — 0.85. The EuroSCORE 2 risk model showed extremely low efficiency in predicting death in the study sample: precision — 0.143, recall — 0.125, F1-measure — 0.133, specificity — 0.97, ROC-AUC — 0.47. **Conclusion.** Machine learning (ML) methods are promising in predictive analytics in cardiac surgery. In our study, predictive models based on ML showed an advantage in the accuracy of calculating the risk of hospital death after CABG in comparison with the classic EuroSCORE 2 model. To obtain an optimal risk model adapted to the conditions of application in the Russian Federation, large-scale multicenter studies are needed.

Key words: artificial intelligence, coronary artery bypass grafting, coronary heart disease, death after coronary bypass grafting, machine learning.

For citation: Golukhova EZ, Keren MA, Zavalikhina TV, Bulaeva NI, Sigaev IYu, Merzlyakov VYu, Alshibaya MD. Using machine learning methods for personalized assessment of the risk of death after coronary artery bypass surgery. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(5):6-13. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-6-13. EDN: AVQVDF

Список сокращений: АКШ — аортокоронарное шунтирование, БМ — бустинговая модель, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛР — логистическая регрессия, ММО — методы машинного обучения.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день для лечения стабильной ИБС в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии применяют две стратегии коронарных вмешательств: коронарное стентирование и АКШ. Обе стратегии имеют высокую безопасность и эф-

фективность, однако только АКШ способно продлить пациенту жизнь в долгосрочной перспективе, в первую очередь, за счет снижения частоты инфаркта миокарда [1].

В настоящее время для стратификации риска смерти после АКШ рекомендуется использование шкал Европейской системы расчета риска кардиохирургических операций (EuroSCORE II) и Общества торакальных хирургов (STS) [2, 3].

Однако эффективность применения данных шкал по-прежнему активно обсуждается экспертными сообществами из-за проблем, связанных с их некорректной работой в отношении больных низ-

кого и высокого риска, а также отличающейся эффективностью в различных популяциях [4, 5].

Наступившая эра «больших данных» и использование методов искусственного интеллекта позволяют применять более усовершенствованные возможности для прогнозирования клинических исходов. В данной работе мы оценивали возможности методов машинного обучения в сравнении с традиционными методами статистического анализа в прогнозировании смертельного исхода после операции АКШ.

ГИПОТЕЗА

Методы машинного обучения (ММО) способны прогнозировать клинический исход с более высокой точностью, чем традиционные методы статистического анализа. Это преимущество ММО объясняется алгоритмами их построения, включающими возможность поиска неочевидных нелинейных взаимосвязей между исходными данными и прогнозируемым результатом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ —

оценка и сравнение точности прогнозирования смерти после операции АКШ с помощью ММО и валидированной шкалы EuroSCORE 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Предметом исследования явилась база данных (датасет) [6] с обезличенными медицинскими данными 2 826 больных ИБС, перенесших плановую операцию АКШ в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России.

Критерии включения больных: стабильное течение ИБС при наличии значимого поражения коронарных артерий по данным коронарографии и перенесенное коронарное шунтирование за период с 2018 по 2022 гг.

Критерии невключения: сочетанные с АКШ прочие кардиохирургические и сосудистые операции.

Критерии исключения: неполные данные в датасете.

Конечная точка (результат прогнозирования) — внутригоспитальная смерть в результате АКШ.

Датасет содержал:

1. Данные об исходном состоянии пациентов на основании лабораторных и инструментальных обследований, полученных до АКШ: пол, возраст, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, тяжесть и анамнез заболевания, коморбидные

состояния, ритм сердца по данным электрокардиографии, фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии, атеросклероз других сосудистых бассейнов по данным ультразвуковой доплерографии, поражение коронарных артерий по данным коронарографии, некоторые лабораторные показатели, оценка дооперационного риска по шкале EuroSCORE 2.

2. Данные, характеризующие интраоперационные особенности: число шунтированных артерий, использование искусственного кровообращения, использование артериальных шунтов, необходимость постановки внутриаортального контрпульсатора и пр.

3. Данные о послеоперационных исходах АКШ (смерть, инфаркт миокарда, инсульт и др.).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, решением которого исключалась необходимость получения информированного согласия из-за исходной деперсонализации данных и наблюдательного характера исследования.

Подготовка данных для машинного обучения включила в себя: очистку данных, анализ пропусков, нормализацию данных. Значения, имеющие технические ошибки, были исправлены или заменены на пропуски для последующего исключения. Неинформативные признаки были удалены. Данные, имеющие более 60 % пропущенных значений, были исключены из анализа. Оставшиеся пропущенные значения в других признаках были импутированы методом k-ближайших соседей. Следующий этап включил стандартизацию данных.

Методика построения прогностических моделей и их сравнение. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Обучение и тренировка моделей проводилось на выборке, разделенной в соотношении 80 % (для обучения): 20 % (для валидации моделей). При этом внутри каждой из этих выборок присутствовал значительный дисбаланс классов (доля выживших составила 98,55 % (n = 2 785), доля умерших 1,45 % (n = 41) от общего числа пациентов). Разделение было произведено таким образом, чтобы сохранить соотношение классов, представленное в исходном наборе данных.

Для прогнозирования летального исхода после КШ использовали следующие модели:

1. Логистическая регрессия (ЛР) как алгоритм машинного обучения для задач бинарной классификации. Отличием от линейной регрессии является преобразование прогноза с помощью нелинейной или логистической функции, что позволяет иметь больше обоснований для прогнозирования.

2. Модели градиентного бустинга — это методы машинного обучения, используемые в зада-

чах регрессии и классификации и реализованные с помощью деревьев решений. Данные методы позволяют оценивать значимость признаков, то есть степень влияния каждого признака на целевую переменную (прогнозируемый исход). Для реализации нами были использованы три наиболее перспективные модели: CatBoost, LightGBM и XGBoost.

3. Бустинговая модель (БМ), построенная на основании ансамбля четырех моделей ЛР, LightGBM, XGBoost и CatBoost. Бустинг представляет собой семейство ансамблевых алгоритмов, работа которых заключается в создании сильного классификатора на основе нескольких слабых. Для этого сначала создается одна модель, затем другая модель, которая пытается исправить ошибки в первой. Модели добавляются до тех пор, пока тренировочные данные не будут точно предсказывать исход. Для реализации БМ использовали усредненные прогнозы всех исходных моделей.

4. Модель шкалы риска EuroSCORE 2 — реализована при помощи логистической линейной регрессии и подходит для решения задач, где вероятность развития события линейно связана с признаками (факторами риска), валидирована к применению [9, 10]. Значимость признаков, формирующих шкалы, определяется величиной коэффициентов каждого из них.

мирующих шкалы, определяется величиной коэффициентов каждого из них.

Для каждого из алгоритмов (ЛР, CatBoost, LightGBM, XGBoost, БМ) в обучающей выборке проводили 5-фолдовую кросс-валидацию и поиск гиперпараметров. Наилучшей комбинацией гиперпараметров считалась та, которая максимизирует усредненную по 5 фолдам метрику F1-меры. В результате было разработано 5 моделей с наилучшей производительностью. Далее оценивали эффективность моделей на тестовой валидирующей выборке. Полученные модели применялись к выборке для тестирования, после чего их метрики качества сравнивались повторно. Разработанные с помощью ММО прогнозные модели сравнивались между собой и с EuroSCORE 2.

Поскольку набор данных является несбалансированным по числу пациентов в каждом классе, для оценки качества моделей использовались: 1) точность — доля правильно классифицированных объектов положительного класса относительно всех объектов, которые модель отнесла к этому классу; 2) полнота — доля правильно классифицированных объектов положительного класса относительно всех объектов, которые действительно принадлежат к этому классу; 3) специфичность —

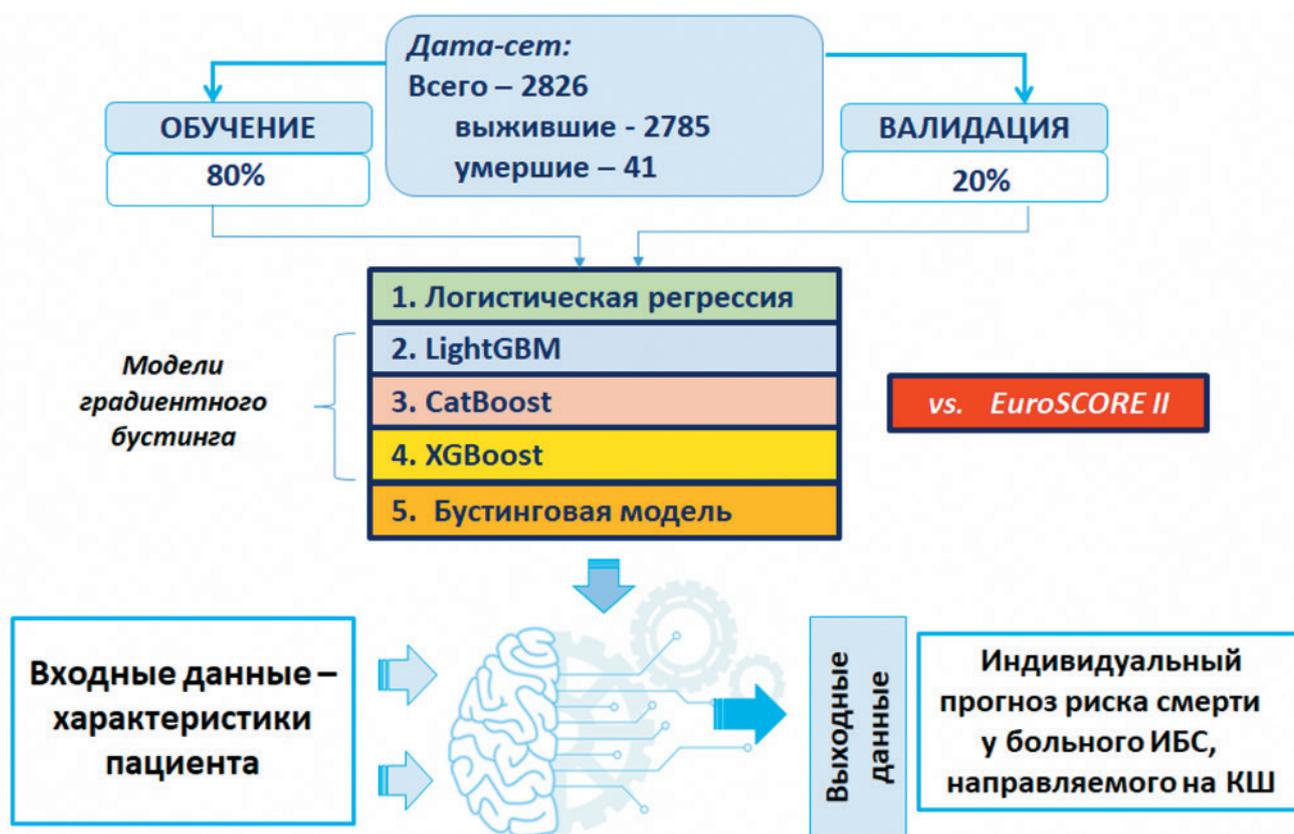


Рис. 1. Разработка моделей прогнозирования смерти после АКШ

Таблица 1. Результаты прогнозирования госпитальной смерти с помощью ММО

Модель	Полнота	Точность	F1-мера	Специфичность	AUC
Логистическая регрессия	0.88	0.03	0.06	0.60	0.77
LightGBM	0.50	0.50	0.50	1.00	0.84
XGBoost	0.50	0.44	0.47	0.99	0.79
Catboost	0.62	0.15	0.24	0.95	0.87
Бустинговая модель	0.50	0.67	0.57	1.00	0.85
EuroSCORE-II	0.143	0.125	0.133	0.97	0.47

доля правильно предсказанных отрицательных примеров среди всех реальных отрицательных примеров; 4) F1-мера — среднее гармоническое между точностью и полнотой; 5) AUC — доля пар объектов, которые алгоритм верно упорядочил; вычисляется как площадь под ROC-кривой.

Для написания кода применяли PYTHON (3.9.13). Для обучения моделей были использованы библиотеки: SKLEARN (1.0.2), CATBOOST (1.1.1), XGBOOST (1.5.0), LIGHTGBM (3.2.1). Анализ и обработка данных проводились с использованием PANDAS (1.4.4) И NUMPY (1.21.5).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подробное описание анализируемых признаков и характеристики пациентов, выживших ($n = 2\,785$) и умерших ($n = 41$) после АКШ, было представлено нами ранее [7]. Больные, умершие после АКШ, были объективно более тяжелыми, в сравнении с выжившими пациентами. Тяжесть состояния объяснялась более старшим возрастом, более низкой сократительной способностью миокарда, более тяжелой коморбидностью (системный атеросклероз, хроническая почечная недостаточность), а также более высоким средним риском по данным шкалы EuroSCORE 2 ($p < 0,001$). В таблице 1 продемонстрированы параметры производительности ММО, определенные на валидированной выборке.

Среди полученных моделей ЛР обладала максимальной полнотой (0,88), но при этом крайне низкой специфичностью (0,60) и точностью (0,03), что

приводило к крайне низким значениям F1-меры (0,06) за счет значительной способности ЛР к завышению риска смерти. Модели градиентного бустинга, в сравнении с ЛР, обладали более высокими показателями полноты, точности, специфичности, F1-меры и AUC. Однако наилучшие показатели производительности продемонстрировала БМ, объединяющая возможности ЛР и моделей градиентного бустинга (CatBoost, LightGBM и XGBoost). Метрики качества для БМ: точность — 0,67, полнота — 0,50, F1-мера — 0,57, специфичность — 1,0, ROC-AUC — 0,85. Модель риска EuroScore 2 показала крайне низкую эффективность в прогнозировании смерти на исследуемой выборке: точность — 0,143, полнота — 0,125, F1-мера — 0,133, специфичность — 0,97, ROC-AUC — 0,47 (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе было показано, что применение ММО имеет значительные преимущества над традиционными методами статистической обработки данных, используемыми в медицине. Важной находкой данного исследования стало то, что эффективность прогнозирования у модели ЛР, реализованной на собственной базе данных, оказалась значительно выше возможностей шкалы EuroSCORE 2. При этом наилучшими показателями эффективности обладала БМ, включившая как ЛР, так и модели градиентного бустинга.

Популярность использования ММО для прогнозной аналитики в клинической медицине неу-

клонно возрастает в надежде получить доступный сервис, позволяющий лечащему врачу и пациенту принять оптимальное решение по тактике дальнейшего лечения с учетом персональных рисков. Однако на данный момент единодушного мнения экспертов по поводу использования ММО в прогнозировании исходов и определении индивидуального риска у пациентов не наблюдается [8, 9].

Среди причин, препятствующих внедрению данных технологий в практику, множество организационных, юридических, медицинских и технических проблем. Особо стоит отметить отсутствие стандартизации разработок ММО, проблемы технической реализации и низкой воспроизводимости моделей, отсутствие «универсальных» ММО, сложности сбора и поддержания проспективных данных, проблемы выбора корректных предикторов и многое другое. Отдельной проблемой стоит вопрос преодоления несбалансированности данных, ведущих к переобучению моделей. В своей прежней работе мы подробно освещали способы преодоления этой проблемы с помощью методов передискредитации [10].

Безусловно, следует учесть, что ограничения нашего исследования (одноцентровая ретроспективная выборка, отсутствие внешней валидации, дисбаланс данных, ограничения возможностей учета всех возможных предикторов и др.) могут приводить к изменениям производительности разработанных нами моделей в условиях внешнего применения. Тем не менее, по нашему мнению, данное исследование следует считать первым шагом в создании актуальной, адаптированной к российскому здравоохранению шкалы оценки кардиохирургического риска смерти, реализация которой тесно связана с необходимостью привлечения данных из других кардиохирургических центров, что способствует повышению эффективности прогнозирования и позволит в дальнейшем использовать модель в рутинной практике федеральных центров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы машинного обучения перспективны в прогнозной аналитике в кардиохирургии. Активное использование «больших данных» может изменить парадигму стратификации кардиохирургического риска: переход от теоретического прогнозирования среднего риска до моделирования индивидуальных, оптимальных для пациента, терапевтических стратегий.

В нашем исследовании прогностические модели на основе методов машинного обучения показали преимущество в точности расчета риска госпи-

тальной смерти после КШ в сравнении с классической моделью EuroSCORE 2. Для получения оптимальной модели риска, адаптированной к условиям применения в РФ, необходимы широкомасштабные многоцентровые исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for Treating Stable Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):964–976.
2. Nashef SA, Roques F, Sharples LD et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734–44.
3. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 1—coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(1):S2–22.
4. Silverborn M, Nielsen S, Karlsson M. The performance of EuroSCORE II in CABG patients in relation to sex, age, and surgical risk: a nationwide study in 14,118 patients. *J Cardiothorac Surg*. 2023;18(1):40.
5. Shahian DM, Blackstone EH, Edwards FH, et al. STS workforce on evidence-based surgery. Cardiac surgery risk models: a position article. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(5):1868–77.
6. Golukhova EZ, Keren MA, Sigaev IYu, et al. A dataset of labeled data of patients with stable coronary artery disease who underwent myocardial revascularization (coronary bypass surgery and coronary stenting), created for training a neural network. Patent on the application #2021622974, 25.01.2022. In Russian [Голухова Е.З., Керен М.А., Сигаев И.Ю. и др. Датасет размеченных данных пациентов со стабильной ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда (коронарное шунтирование и коронарное стентирование), предназначенный для обучения нейронной сети. Свидетельство о регистрации № 2022620223, 25.01.2022].
7. Golukhova EZ, Keren MA, Zavaliikhina TV, et al. The effectiveness of machine learning in predicting early postoperative death after coronary bypass surgery. *Creative cardiology*. 2023;17(1):77–93. In Russian [Голухова Е.З., Керен М.А., Завалихина Т.В. и др. Эффективность машинного обучения в прогнозировании ранней послеоперационной смерти после операции коронарного шунтирования. *Креативная кардиология*. 2023;17(1):77–93].

8. Penny-Dimri JC, Bergmeir C, Perry L, et al. Machine learning to predict adverse outcomes after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg.* 2022;37 (11):3838–3845.

9. Benedetto U, Dimagli A, Sinha S, et al. Machine learning improves mortality risk prediction after cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(6):2075–2087.

10. Golukhova EZ, Keren MA, Zavalikhina TV, et al. The possibilities of machine learning methods in the stratification of operational risk in patients with coronary artery disease referred for coronary bypass surgery. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(2):102–109. In Russian [Голухова Е.З., Керен М.А., Завалихина Т.В. и др. Возможности методов машинного обучения в стратификации операционного риска у больных ишемической болезнью сердца, направляемых на коронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(2):102–109].

Информация об авторах:

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, директор ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России;

Керен Милена Абрековна, д.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ;

Завалихина Татьяна Владимировна, к.м.н., заместитель главного врача по амбулаторно-клинической работе ИКХ им. В. И. Бураковского ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России;

Булаева Наида Ибадулаевна, к.б.н., заведующая отделом координации и сопровождения научно-исследовательской деятельности и проведения тематических мероприятий ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России;

Сигаев Игорь Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургии сочетанных заболеваний коронарных и магистральных артерий ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ;

Мерзляков Вадим Юрьевич, д.м.н., заведующий отделением хирургического лечения ишемической болезни сердца и малоинвазивной коронарной хирургии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России;

Алшибая Михаил Дурмишханович, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургического лечения ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России.

Author information:

Golukhova Elena Z., Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery;

Keren Milena A., MD, Senior Researcher at the Department of Surgery of Combined Diseases of the Coronary and Main Arteries of the A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery;

Zavalikhina Tatiana V., PhD, Deputy Chief Physician for Outpatient Clinical Work of the V. I. Burakovsky ICH of the A. N. Bakulev Scientific Medical Research Center for Cardiovascular Surgery;

Bulaeva Naida I., Candidate of Biological Sciences, Head of the Department of Coordination and Support of Research Activities and Thematic Events of the A. N. Bakulev Scientific Medical Research Center for Cardiovascular Surgery;

Sigaev Igor Yu., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery of Combined Diseases of the Coronary and Main Arteries of the A. N. Bakulev Scientific Medical Research Center for Cardiovascular Surgery;

Merzlyakov Vadim Yu., MD, Head of the Department of Surgical Treatment of Coronary Heart Disease and Minimally Invasive Coronary Surgery of the A. N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery;

Alsibaya Mikhail D., MD, Professor, Head of the Department of Surgical Treatment of Coronary Heart Disease of the A. N. Bakulev Scientific Medical Research Center for Cardiovascular Surgery.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-036.12-084

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПРОФИЛАКТИКА: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ОЦЕНКИ ПОЛИГЕННОГО РИСКА

**Драпкина О. М., Лимонова А. С., Гарбузова Е. В., Мешков А. Н.,
Ершова А. И.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Лимонова Алена Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России,
Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва,
Россия, 101990.
E-mail: limonova-alena@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 24.08.2023
и принята к печати 12.09.2023.

РЕЗЮМЕ

Хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) составляют основную долю в структуре смертности во всем мире, при этом многие из них имеют многофакторную этиологию, включающую генетические факторы. В связи с этим в рамках создания индивидуальных стратегий профилактики ХНИЗ представляется перспективным проведение генетического тестирования с оценкой полигенного риска с помощью шкал генетического риска (ШГР). В настоящем обзоре будут рассмотрены ШГР различных ХНИЗ, их особенности и возможности применения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, атеросклероз, гиперлипидемия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, профилактика, сахарный диабет 2 типа, хронические неинфекционные заболевания, шкала генетического риска.

Для цитирования: Драпкина О.М., Лимонова А.С., Гарбузова Е.В., Мешков А.Н., Ершова А.И. Персонализированная профилактика: возможности и ограничения оценки полигенного риска. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(5):14-21. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-14-21. EDN: AWYDDG

PERSONALIZED PREVENTION: POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF POLYGENIC RISK ASSESSMENT

Drapkina O. M., Limonova A. S., Garbuzova E. V., Meshkov A. N., Ershova A. I.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Corresponding author:

Limonova Alena S.,
National Medical Research Center for
Therapy and Preventive Medicine,
Petroverigsky Lane, 10, p. 3, Moscow,
Russia, 101990.
E-mail: limonova-alena@yandex.ru

Received 24 August 2023; accepted 12
September 2023.

ABSTRACT

Noncommunicable diseases (NCDs) are the leading cause of mortality worldwide, with a vast majority of them having a multifactorial etiology, including genetics. That is why implementation of polygenic risk scores (PRS) in clinical practice with the aim of development of individual strategies for NCDs prevention seems promising. In this review we will discuss development and possible implications of PRSs.

Key words: atherosclerosis, coronary artery disease, hyperlipidemia, hypertension, noncommunicable diseases, obesity, polygenic risk score, prevention, type 2 diabetes mellitus.

For citation: Drapkina OM, Limonova AS, Garbuzova EV, Meshkov AN, Ershova AI. Personalized prevention: possibilities and limitations of polygenic risk assessment. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(5):14-21. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-14-21. EDN: AWYDDG

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ШГР — шкала генетического риска, GWAS — genome-wide association study.

В структуре смертности на хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ) приходится 74 % от всех случаев смерти в мире, от которых, по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно умирает 41 млн человек [1]. Эти заболевания, основную долю которых составляют сердечно-сосудистые, онкологические, хронические респираторные заболевания и сахарный диабет, имеют мультифакторную этиологию, которая включает генетические, социодемографические, экологические и поведенческие факторы [2]. В настоящее время активно развивается направление по стратификации риска многофакторных ХНИЗ на основе выявления лиц с высоким генетическим риском. Генетический риск доступен для определения с самого рождения и неизменен во времени; его оценка может быть реализована еще до того момента, как проявится эффект факторов внешней среды. Определение генетического риска в молодом возрасте представляется перспективным, поскольку может быть полезным при принятии решений об участии в скрининговых программах, персонализированном выборе профилактических мероприятий (модификации образа жизни или, при наличии доступности и целесообразности, профилактическом медикаментозном лечении) [3].

На сегодняшний день с использованием полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association study, GWAS) выявлено множество вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), ассоциированных с развитием различных ХНИЗ. В последние годы получает все более широкое развитие оценка совокупной информации, содержащейся в группе различных ВНП (каждый из которых связан с исследуемым фенотипом, но обладает очень маленьким эффектом) с последующим построением так называемых шкал генетического риска (ШГР) или шкал полигенного риска [4]. Полигенный риск представляет собой суммарный эффект всех ВНП, ассоциированных с развитием фенотипа (в т. ч. ВНП, обладающих протективным эффектом), и может рассматриваться как количественная мера генетической предрасположенности к комплексным заболеваниям.

Существуют два подхода формирования ШГР: «невзвешенный» и «взвешенный». Первый предполагает присвоение пациенту балла по каждому локусу (например, 0, 1, 2 или (-1), 0, 1). Второй, более точный, подразумевает использование применительно к ВНП индивидуальных коэффициентов, что отражает неравномерный вклад вариантов в сумму итогового риска [5].

За последние годы был разработан целый ряд ШГР, ассоциированных с ХНИЗ и включающих от нескольких ВНП до нескольких миллионов ВНП.

Inoue и соавторы (2018 г.) с помощью выборки из 480 000 человек европейского происхождения из британского биобанка создали ШГР из 1,7 млн ВНП, ассоциированных с ишемической болезнью сердца (ИБС), и продемонстрировали 4-кратное (ОР 4,17, 95 % ДИ 3,97–4,38) увеличение риска для лиц из верхнего квинтиля значений ШГР по сравнению с нижним квинтилем. Использование ШГР имело более высокий с-индекс ($c = 0,623$, 95 % ДИ 0,615–0,631) для прогнозирования ИБС по сравнению с любым из шести известных традиционных факторов риска (курение, наличие гипертонической болезни, отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистому заболеванию, ГХС). Для мужчин в верхнем квинтиле ШГР с наличием более чем двух факторов риска 10 % кумулятивный риск развития ИБС достигался в возрасте 48 лет [6].

Khera и коллеги (2018 г.) с помощью той же выборки разработали ШГР ИБС на основе 6 630 150 ВНП. Данная ШГР позволила выявить не просто группу повышенного риска развития ИБС (8 % населения имеют генетические варианты, которые увеличивают риск развития ИБС в 3 раза), но и лиц, имеющих риск ИБС, сравнимый с риском ИБС присемейной ГХС (2,3 % населения имеют риск развития ИБС, повышенный в 4 раза, и 0,5 % — в 5 раз), тем самым продемонстрировав, что полигенные заболевания могут иметь риск развития, сравнимый с риском моногенных заболеваний [7].

В ряде стран реализуются каскадные скрининговые программы по выявлению больных семейной гиперхолестеринемией, которые затем подвергаются ранним и интенсивным профилактическим вмешательствам с целью снижения ее риска, но для лиц с высоким полигенным риском указанные программы отсутствуют. При этом исследования демонстрируют эффективность коррекции традиционных факторов риска у лиц с высоким полигенным риском. Так, в одном из первых знаковых исследований по изучению полигенных шкал риска Khera A. V. и соавторы (2016 г.) изучали относительный риск развития ИБС в течение 10-летнего пери-

ода наблюдения у лиц различных категорий полигенного риска и образа жизни [8]. Относительный риск развития коронарных событий был на 91 % выше среди участников высокого генетического риска по сравнению с лицами низкого генетического риска. Было установлено, что здоровый образ жизни ассоциирован со снижением риска развития ИБС во всех категориях полигенного риска, включая высокий. При высоком генетическом риске соблюдение принципов здорового образа жизни было ассоциировано со снижением относительного риска коронарных событий на 46 %. В другой работе Hasbani N. R. и коллеги (2022 г.) распределили участников исследования на группы с низким и высоким полигенным риском (ниже 20-го и выше 80-го перцентиля ШГР соответственно), а также на три категории по степени приверженности принципам здорового образа жизни. Было обнаружено, что приверженность здоровому образу жизни снижает риск ИБС независимо от полигенного риска, но более выражено у лиц с высоким полигенным риском. Среди участников с высоким полигенным риском те, кто соблюдали здоровый образ жизни, имели на 43 % более низкий абсолютный риск и на 20 лет больше возраст развития ИБС по сравнению с теми, кто не соблюдал рекомендации [9].

Кроме ИБС, разрабатываются ШГР и других заболеваний атеросклеротического генеза. Например, Klarin D. и соавторы (2020 г.) разработали ШГР аневризмы брюшного отдела аорты на основе крупного GWAS [10]. ШГР на основе 29 ВВП оказалась ассоциирована с развитием аневризмы брюшного отдела аорты независимо от семейного анамнеза и курения (ОШ 1,24, 95 % ДИ 1,14–1,35). Такие результаты дают основания полагать, что ШГР может представлять собой дополнительный инструмент для повышения эффективности своевременной диагностики данного заболевания.

Применение ШГР может способствовать ранней диагностике периферического атеросклероза. Так, для ШГР на основе 57 частых ВВП, ассоциированных с развитием ИБС, 1 стандартное отклонение ШГР соответствовало увеличению риска каротидного атеросклероза на 9,7 % (95 % ДИ 2,2–17,8) [11]. В исследовании, включавшем 9 582 представителя европейской популяции, ШГР из 45 ВВП была ассоциирована не только с ИБС (каждый дополнительный аллель риска увеличивал вероятность заболевания на 5,5 %, $p = 4,1 \times 10^{-6}$), но и с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях (каждый дополнительный аллель риска увеличивал вероятность заболевания на 2,8 %, $p = 7,4 \times 10^{-6}$) [12].

Проводятся исследования для разработки ШГР нарушений липидного обмена. Поскольку наслед-

ственная гиперлипидемия может иметь как моногенную причину (например, семейная гиперхолестеринемия), так и полигенную, важным является вопрос, насколько уточнение генетической причины гиперлипидемии клинически значимо с точки зрения оценки риска сердечно-сосудистых событий. В исследовании, включавшем 48 741 участника британского биобанка, среди лиц с сопоставимым уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности как моногенная (ОР 1,93; 95 % ДИ 1,34–2,77; $p < 0,001$), так и полигенная ГХС (ОР 1,26; 95 % ДИ 1,03–1,55; $p = 0,03$) были достоверно связаны с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий, по сравнению с ГХС без установленной генетической причины [13]. Изучение генетической причины ГХС имеет значение для улучшения генетической диагностики. Для пациентов с клинически установленным диагнозом семейной гиперхолестеринемии генетическое исследование в 30–70 % не позволяет выявить моногенной этиологии [14], что может быть обусловлено не только ограничениями применяемых методов генетической диагностики, но и наличием полигенной гиперлипидемии. Более того, высокий полигенный риск ГХС дополнительно увеличивает риск развития ранних сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза у лиц, имеющих моногенную гиперлипидемию [15].

Высокий полигенный риск ГХС может влиять на эффективность гиполипидемической терапии. Так, в исследовании FOURIER было показано, что терапия ингибиторами пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 ассоциирована с лучшей эффективностью в отношении снижения абсолютного и относительного риска сердечно-сосудистых событий при наличии высокого полигенного риска [16].

Хотя ШГР, включающие миллион вариантов, имеют большую предсказательную ценность, чем ШГР на основе десятков ВВП, их внедрение в широкую клиническую практику ограничено. В этом контексте особый интерес представляет одно из недавних исследований, в котором была разработана ШГР полигенной ГХС на основе всего 165 ВВП, ассоциированных с уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности, что делает возможным ее применение с использованием целевых панелей для секвенирования нового поколения. Данная ШГР объясняла 19 % вариабельности признака [17].

К настоящему времени разработаны десятки ШГР артериальной гипертензии (АГ) [18]. Так, Giontella A. и соавторы (2020 г.), исследуя 40 тыс. пациентов, разработали ШГР АГ из 858 ВВП.

Результаты демонстрируют, что у пациентов верхнего квартиля систолическое артериальное давление (АД) было выше на 9 мм рт. ст., а риск развития АГ увеличивался в 2,05 раза в сравнении с нижним квартилем. Кроме того, было обнаружено, что данная ШГР АГ связана с общим числом сердечно-сосудистых событий, ИБС, инсультом, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и общей смертностью, причем ассоциации оставались значимыми даже с поправкой на традиционные факторы риска [19].

В исследовании Вага F. и коллег (2021 г.) при оценке риска развития АГ у более чем 200 тыс. пациентов с помощью ШГР, включавшей 1 098 015 ВВП, для 2,5 % пациентов с наиболее высоким значением ШГР было показано, что риск развития АГ возрастал в 2,3 раза, при этом заболевание манифестировало на 10,6 года раньше (в сравнении с участниками, риск которых находился в диапазоне от 20-го до 80-го перцентиля) [20].

В свою очередь Sun X. и соавторы (2022 г.) исследовали предсказательную способность ШГР АГ на основе данных 37-летнего наблюдения 1 201 пациента. Риск в данной работе оценивался с помощью ранее разработанных на полиэтнических выборках ШГР для САД, ДАД и АГ. По результатам исследования для участников европейского происхождения увеличение на 1 стандартное отклонение ШГР для систолического АД, диастолического АД и АГ было показано увеличение риска АГ на 24, 25 и 29 % соответственно. Эти результаты дают основания полагать, что использование ШГР АГ может быть перспективным для определения риска развития АГ [21].

Предсказательная способность ШГР также была продемонстрирована в отношении инсульта. Большинство используемых в настоящее время ШГР инсульта разработаны на основе данных консорциума MEGASTROKE [21]. В ходе исследования с участием 521 612 пациентов выполнен GWAS, по результатам которого выявлены ВВП, ассоциированные как с развитием всех подтипов инсульта, так и каждого в отдельности [22]. Одна из первых разработанных на основе вышеупомянутого исследования ШГР изучена Rutten-Jacobs L. C. и коллегами (2018 г.) на 306 473 пациентах. В этой работе авторы продемонстрировали, что у пациентов, входящих в верхний терциль ШГР, риск развития инсульта любого подтипа увеличивался на 35 % (95 % ДИ 1,21–1,50), причем риск не зависел от образа жизни [23].

Marston N. A. и соавторы (2021 г.) исследовали ШГР инсульта из 32 ВВП на основе данных участников пяти рандомизированных клинических ис-

следований, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (51 288 человек): пациенты, имеющие значения ШГР, соответствующие верхнему терцилю, имели на 27 % больший риск развития инсульта, чем лица с нижним терцилем ШГР (95 % ДИ 1,04–1,53) [24].

Применение ШГР также может быть весьма перспективным в отношении сахарного диабета 2 типа (СД2) — сложного многофакторного социально значимого заболевания с множественными осложнениями макро- и микрососудистого генеза. Все возрастающее число пациентов с СД2 не может не наталкивать на мысль об ограниченности существующих стратегий профилактики заболевания и подчеркивает насущную необходимость поиска дополнительных методов раннего выявления лиц с высоким риском развития СД2.

Одна из самых больших ШГР СД2 по количеству ВВП (6 917 436) исследовалась в работе Khera A. V. и коллег (2018 г.). Авторы изучали предсказательную способность на основе выборки из 288 278 человек. В исследовании на основе данной ШГР СД2 продемонстрировано, что 3,5 % популяции имели повышенный в 3 и более раза риск развития СД2, а 1 % — в 3,3 и более раза [25]. На основе этой же ШГР проводили свое исследование Yun J. S. и соавторы (2022 г.), в котором было доказано, что у лиц с очень высоким генетическим риском развития СД2 риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше на 35 % в сравнении с пациентами с низким риском по ШГР [26]. В работе Ge T. и коллег (2022 г.) разработана и валидирована межпопуляционная ШГР СД2, включающая 1 259 754 ВВП. В ходе исследования было продемонстрировано, что у участников европейского происхождения, значение ШГР которых соответствовало верхним 2 %, риск СД2 увеличивался в 4,21 раза (95 % ДИ 3,66–4,84) [27].

Кроме того, было показано, что на основе ШГР для СД2 можно предсказать ответ на гипогликемическую терапию. Так, в работе Li J. H. и соавторов (2021 г.) было продемонстрировано, что на каждое увеличение риска по ШГР СД2 на одно стандартное отклонение у пациентов на фоне приема препаратов сульфонил мочевины отмечалось снижение концентрации гликированного гемоглобина на 0,06 % ($p = 0,02$). При этом у пациентов верхнего дециля по ШГР СД2 отмечалось на $0,27 \pm 0,12$ % более выраженное снижение концентрации гликированного гемоглобина в сравнении с нижним децилем [28]. В то же время, при исследовании роли ШГР в прогнозировании ответа на терапию метформином, данных за наличие ассоциаций не получено [28].

Проблема избыточного веса и ожирения в настоящее время занимает не последнее место в здравоохранении как состояние, ассоциированное с повышенным риском развития СД2, ССЗ, неалкогольной жировой болезни печени, остеоартрита, а также некоторых видов злокачественных новообразований [29]. В этой связи заблаговременная профилактика ожирения у лиц с высоким генетическим риском может быть весомым дополнением к имеющимся способам контроля и предотвращения заболевания.

Наибольшее число ВВП было включено в ШГР ожирения в работе Khera A. V. и коллег (2019 г.): авторы использовали 2 100 302 ВВП, связь которых с ИМТ была показана в GWAS. В исследование вошли 306 135 пациентов — от новорожденных до 69 лет. Было показано, что среди участников средних лет (средний возраст 57 лет) разница веса между верхним и нижним децилями составила 13 кг ($p < 0,0001$), при этом среди 10 % пациентов с наивысшим риском по ШГР 43 % имели ИМТ более 30 кг/м² против 9,5 % из 10 % участников с наиболее низким риском. Кроме того, в верхнем дециле число участников с морбидным ожирением было значительно больше, чем в нижнем (5,6 % против 0,2 % соответственно), что соответствует 25-кратному повышению риска ($p < 0,0001$) [30].

В исследовании Dashti H. S. и соавторов (2022 г.), включавшем 33 511 участников (из них у 17 040 проанализирована информация об образе жизни), изучалась взаимосвязь ШГР из 97 ВВП с факторами риска ожирения, связанными с образом жизни, а также с ИМТ и клиническими фенотипами пациентов. На каждое стандартное отклонение в ШГР значение ИМТ увеличивалось на 0,83 кг/м². При этом ведение здорового образа жизни приводило к снижению ИМТ как в верхнем дециле ШГР (на 3,18 кг/м²), так и в нижнем (на 1,55 кг/м²) [31].

Несмотря на прогресс в оценке полигенного риска комплексных заболеваний, дальнейшее изучение полигенного риска и использование ШГР в клинической практике имеет ряд ограничений. Прежде всего, для создания ШГР необходим достаточный объем выборки, иначе ее использование может приводить к ложноотрицательным результатам [32]. Другим важным ограничением при разработке ШГР является невозможность оценки с помощью GWAS взаимодействия генов (в том числе доминантность и эпистаз), эффектов редких вариантов и хромосомных aberrаций, а также влияния эпигенетических механизмов и окружающей среды [33]. Кроме того, учитывая полигенную этиологию большинства ХНИЗ, точность ШГР во многом зависит от количества входящих в нее ВВП. Стоит

отметить, что для отдельных параметров (например, коэффициент детерминации), необходимых при разработке, оптимальное значение заранее неизвестно [34]. Также одной из сложностей является ограниченность применения ШГР, разработанных на одной, например, европейской популяции, для определения риска в других этнических группах [35]. Кроме того, отсутствие стандартизации ШГР и консенсуса по оптимальному способу их составления не позволяет напрямую сравнивать результаты опубликованных исследований или как-либо образом комбинировать их [36]. Именно этот факт послужил поводом для появления в 2021 г. стандартов по разработке ШГР [37].

Таким образом, ШГР дают возможность оценить траекторию риска развития заболеваний в течение всей жизни и открывают широкие возможности для улучшения классификации риска, диагностики и лечения различных заболеваний, что позволяет рассматривать ШГР как перспективный инструмент для персонализированной профилактики.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Noncommunicable diseases. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-mortality> (22 August 2023).
2. Kopylova OV, Ershova AI, Meshkov AN, et al. Lifelong prevention of cardiovascular disease. Part I: preconceptional, prenatal and infant periods of life. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(6):2647. In Russian [Копылова О.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Драпкина О.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний на протяжении жизни. Часть 1: прекоцепционный, пренатальный и грудной периоды. *КВТиП*. 2020;19(6):2647].
3. Lewis C, Vassos E. Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Med*. 2020;12(1):44. DOI:10.1186/s13073-020-00742-5.
4. Choi SW, Mak TSH, O'Reilly PF. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat Protoc*. 2020;15(9):2759–2772.
4. Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. Genes and Diet in the Prevention of Chronic Diseases in Future Generations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7).
5. Meshkov AN, Shcherbakova NV. Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development

of coronary heart disease: modern state of the problem. *Consilium Medicum*. 2016;18:22–26. In Russian [Мешков А.Н., Щербакова Н.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum*. 2016;18:22–26].

6. Inouye M, Abraham G, Nelson CP, et al. Genomic Risk Prediction of Coronary Artery Disease in 480,000 Adults: Implications for Primary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(16):1883–1893.

7. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50(9):1219–1224.

8. Khera AV, Emdin CA, Drake I, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2349–2358.

9. Hasbani NR, Ligthart S, Brown MR, et al. American Heart Association's Life's Simple 7: Lifestyle Recommendations, Polygenic Risk, and Lifetime Risk of Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2022;145(11):808–818.

10. Klarin D, Damrauer SM, Tsao PS, et al. Genetic Architecture of Abdominal Aortic Aneurysm in the Million Veteran Program. *Circulation*. 2020;142(17):1633–1646.

11. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, et al. Polygenic Risk Score Identifies Subgroup With Higher Burden of Atherosclerosis and Greater Relative Benefit From Statin Therapy in the Primary Prevention Setting. *Circulation*. 2017;135(22):2091–2101.

12. den Hoed M, Strawbridge RJ, Almgren P, et al. GWAS-identified loci for coronary heart disease are associated with intima-media thickness and plaque presence at the carotid artery bulb. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):304–310.

13. Trinder M, Francis GA, Brunham LR. Association of Monogenic vs Polygenic Hypercholesterolemia With Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*. 2020;5(4):390–399.

14. Futema M, Taylor-Beadling A, Williams M, et al. Genetic testing for familial hypercholesterolemia—past, present, and future. *J Lipid Res*. 2021;62:100139.

15. Trinder M, Paquette M, Cermakova L, et al. Polygenic Contribution to Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Cardiovascular Risk in Monogenic Familial Hypercholesterolemia. *Circ Genomic Precis Med*. 2020;13(5):515–523.

16. Marston NA, Kamanu FK, Nordio F, et al. Predicting Benefit From Evolocumab Therapy in Patients With Atherosclerotic Disease Using a Genetic Risk Score: Results From the FOURIER Trial. *Circulation*. 2020;141(8):616–623.

17. Vanhoye X, Bardel C, Rimbart A, et al. A new 165-SNP low-density lipoprotein cholesterol polygenic risk score based on next generation sequencing

outperforms previously published scores in routine diagnostics of familial hypercholesterolemia. *Transl Res*. 2023;255:119–127.

18. Limonova AS, Ershova AI, Kiseleva AV, et al. Assessment of polygenic risk of hypertension. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2022;21(12):3464. In Russian [Лимонова А.С., Ершова А.И., Киселева А.В. и др. Оценка полигенного риска артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(12):3464].

19. Giontella A, Sjögren M, Lotta LA, et al. Clinical Evaluation of the Polygenetic Background of Blood Pressure in the Population-Based Setting. *Hypertension*. 2020;77:169–77.

20. Vaura F, Kauko A, Suvila K, et al. Polygenic risk scores predict hypertension onset and cardiovascular risk. *Hypertension*. 2021:1119–27.

21. Sun X, Pan Y, Zhang R, et al. Life-Course Associations between Blood Pressure-Related Polygenic Risk Scores and Hypertension in the Bogalusa Heart Study. *Genes (Basel)*. 2022;13(8).

22. Malik R, Chauhan G, Traylor M, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 520,000 subjects identifies 32 loci associated with stroke and stroke subtypes. *Nat Genet*. 2018;50(4):524–537.

23. Rutten-Jacobs LC, Larsson SC, Malik R, et al. Genetic risk, incident stroke, and the benefits of adhering to a healthy lifestyle: cohort study of 306 473 UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4168.

24. Marston NA, Patel PN, Kamanu FK, et al. Clinical Application of a Novel Genetic Risk Score for Ischemic Stroke in Patients With Cardiometabolic Disease. *Circulation*. 2021;143(5):470–478.

25. Khera AV, Chaffin M, Aragam KG, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet*. 2018;50(9):1219–1224.

26. Yun JS, Jung SH, Shivakumar M, et al. Polygenic risk for type 2 diabetes, lifestyle, metabolic health, and cardiovascular disease: a prospective UK Biobank study. *Cardiovasc Diabetol* 21, 131 (2022).

27. Ge T, Irvin MR, Patki A, et al. Development and validation of a trans-ancestry polygenic risk score for type 2 diabetes in diverse populations. *Genome Med* 14, 70 (2022).

28. Li JH, Szczerbinski L, Dawed AY, et al. A polygenic score for type 2 diabetes risk is associated with both the acute and sustained response to sulfonylureas. *Diabetes*. 2021;70:293–300.

29. Finer N. Medical consequences of obesity. *Medicine*. 2015;43(2):88–93.

30. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell*. 2019 Apr 18;177(3):587–596.e9.

31. Dashti HS, Miranda N, Cade BE, et al. Interaction of obesity polygenic score with lifestyle risk factors in an electronic health record biobank. *BMC Med* 20, 5 (2022).

32. Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003348.

33. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747.

34. Igo RP, Kinzy TG, Cooke Bailey JN. Genetic Risk Scores. *CurrProtoc Hum Genet.* 2019;104(1):e95.

35. Martin AR, Gignoux CR, Walters RK, et al. Human Demographic History Impacts Genetic Risk Prediction across Diverse Populations. *Am J Hum Genet.* 2017;100(4):635.

36. Dron JS, Hegele RA. The evolution of genetic-based risk scores for lipids and cardiovascular disease. *CurrOpinLipidol.* 2019;30(2):71–81.

37. Wand H, Lambert SA, Tamburro C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature.* 2021;591(7849):211–219.

Garbuzova Elizaveta V., laboratory assistant of the clinomic laboratory, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine;

Meshkov Alexey N., Ph.D., head of the institute of personalized therapy and prevention, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine;

Ershova Alexandra I., Ph.D., head of the clinomic laboratory, deputy director for fundamental science, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Информация об авторах:

Драпкина Оксана Михайловна, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России;

Лимонова Алена Сергеевна, научный сотрудник лаборатории клиномики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России;

Гарбузова Елизавета Владимировна, лаборант-исследователь лаборатории клиномики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России;

Мешков Алексей Николаевич, д.м.н., руководитель Института персонализированной терапии и профилактики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России;

Ершова Александра Игоревна, д.м.н., заместитель директора по фундаментальной науке, руководитель лаборатории клиномики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России.

Author information:

Drapkina Oksana M., Ph.D., prof., full member of RAS, head of the National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine;

Limonova Alena S., research fellow of the clinomic laboratory, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine;

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.8:614.2

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ НЕВРОЛОГИИ

Танашян М. М.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва, Российская Федерация

Контактная информация:

Танашян Маринэ Мовсесовна,
ФГБНУ НЦН,
Волоколамское шоссе, д. 80, Москва,
Россия, 125367.
E-mail: mtanashyan@neurology.ru

Статья поступила в редакцию 23.08.2023
и принята к печати 12.09.2023.

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена обзору современных представлений о персонализированной неврологии — части единого континуума персонифицированной медицины. Приводится краткий историко-терминологический очерк, а также обоснование важности подобного подхода. Рассматриваются примеры перспективных направлений исследований широкого спектра биомаркеров: биохимических, нейрофизиологических, ангионейровизуализационных, патоморфологических. Обсуждаются вопросы интеграции результатов фундаментальных работ в области нейронаук в клиническую практику для индивидуализации лечения. Обобщаются существующие подходы к персонализации в диагностике и терапии наиболее значимых неврологических заболеваний: цереброваскулярная патология, эпилепсия, демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания. Выделены и обсуждены дальнейшие перспективы развития данного направления, описаны примеры, отражающие социально-экономические аспекты персонализации в неврологии. В заключение перечислен ряд вызовов, стоящих перед этим новым направлением в здравоохранении.

Ключевые слова: биомаркеры, неврология, нейровизуализация, нейронауки, персонализированная медицина, таргетная терапия.

Для цитирования: Танашян М.М. Современные аспекты персонализированной неврологии. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(5):22-31. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-22-31. EDN: AZRRNS

MODERN APPROACHES TO PERSONALIZED NEUROLOGY

Tanashyan M. M.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Corresponding author:

Tanashyan Marine M.,
Research Center of Neurology,
Volokolamskoe Shosse, 80, Moscow, Russia,
125367.
E-mail: mtanashyan@neurology.ru

Received 23 August 2023; accepted
12 September 2023.

ABSTRACT

The article deals with an overview of modern concepts of personalized neurology — part of a continuum of personalized medicine. A brief historical and terminological essay is given, as well as a rationale for the importance of such an approach. Examples of promising areas of research on a wide range of biomarkers are described: biochemical, neurophysiological, angio-neuroimaging, pathomorphological, etc. The issues of integrating the results of fundamental work in the field of neuroscience into clinical practice for the individualization of treatment are discussed. A general review of existing approaches to personalization in the diagnosis and therapy of the most significant neurological diseases is given: cerebrovascular pathology, epilepsy, demyelinating and neurodegenerative diseases. Future implications for the development of this area are identified and discussed, examples are described that reflect certain socio-economic aspects of personalization in neurology. The conclusion also lists a number of challenges facing this new direction in healthcare.

Key words: biomarkers, neuroimaging, neurology, neuroscience, personalized medicine, target therapy.

For citation: Tanashyan MM. Modern approaches to personalized neurology. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(5):22-31. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-22-31. EDN: AZRRNS

ВВЕДЕНИЕ

Персонализация в медицине является одним из относительно недавних трендов современного здравоохранения, но даже за это короткое время этот термин успел обрасти значительным количеством дефиниций и синонимов. Обращаясь к концу XX века, мы видим несколько определений персонализированной медицины: так, один из основоположников этого направления Jain K. писал в своей монографии в 1998 году об «интегральной медицине, которая включает разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения» [1]. Спустя год он же определил персонализированную медицину уже как «выбор лечения, основанный на учете индивидуальных особенностей пациента — генетических, половозрастных, антропометрических, этнических, средовых и др., в отличие от «стандартного лечения», основанного на опыте клинических испытаний в больших когортных исследованиях». Вполне обоснованным выглядит и нижеследующее определение — быстро развивающаяся область здравоохранения, основанная на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболеваний.

Персонализированная медицина входит в более объемную концепцию «5П» модели медицины, где выделены такие аспекты, как предиктивный, прецизионный, партисипативный, превентивный. Понятно, что четкого разграничения между этими понятиями нет: они отражают общую нацеленность медицины будущего на улучшение диагностики и таргетной терапии. Более того, в Российской Федерации принцип персонализированной медицины включен в такие основополагающие документы, как: Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. (Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 № 2580-р), Прогноз научно-технологического развития России на период до 2030 г. (Резолюция № ДМ-П8-5 от 03.01.2014), Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2018 № 186).

Нейронауки в общем и неврология в частности являются характерным примером одной из наиболее быстро развивающихся областей медицины, и в том числе по этой причине они концептуально близки парадигме персонализации. В этом ключе следует рассматривать персонализированную неврологию как эволюцию существующей отрасли

науки и здравоохранения — не противопоставляя ее условным «классическим» подходам, но продолжая существующий феноменологический инструментарий. Так, например, уже разработанная концепция диагностических, прогностических и терапевтических биомаркеров в неврологии расширяется и дополняется с акцентом на индивидуализацию, однако при этом мы видим принципиально сопоставимую их категоризацию: биохимические, нейрофизиологические, ангионейровизуализационные, патоморфологические и др. (с известной степенью условности). Достижения в различных областях медицины, в том числе значительные успехи в области фундаментальных наук, их клиническая имплементация позволили значительно расширить ее персонализированное звучание и уменьшить современные ограничения лечения неврологических заболеваний: нередкое вовлечение нервной системы при других серьезных, хронических и инвалидизирующих заболеваниях; продолжающееся частое симптоматическое лечение; лечение на основе так называемых стандартов и протоколов, разрабатываемых на основании клинических триалов на больших популяциях с недооценкой индивидуальных особенностей пациентов и, соответственно, с неэффективностью лечения. С термином «персонализированная неврология» тесно связано еще одно, менее употребляемое и относительно более новое понятие — нейротераностика — новый подход к созданию фармацевтических композиций, которые являются одновременно и средством ранней диагностики, и терапевтическим агентом (часто — с использованием нанотехнологий).

Расширение возможностей медицинской науки за прошедшие несколько десятилетий позволило дополнить спектр персонализированной неврологии такими отраслями, как: нейрогеномика, нейрофармакология, нейропротеомика, нейрометабомика, коннектомика [2]. Еще даже до «созревания» термина «персонализированная неврология» в этой сфере были накоплены результаты фундаментальных и клинических исследований, позволивших внедрить технологии персонификации для целого ряда неврологических заболеваний. Так, одним из характерных примеров персонализации в неврологии является коррекция и модификация противосудорожной терапии с помощью терапевтического лекарственного мониторинга. В ангионеврологической практике активно исследуется определение индивидуальной чувствительности к антиромботической терапии, что очень тесно связано с феноменом аспиринорезистентности, который потенциально является одной из причин неудач первичной/вторичной профилактики ин-

сульта. Большие успехи уже получены в области персонализированной диагностики демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний с использованием целого спектра биомаркеров.

Среди возможных перспектив дальнейшего изучения технологий, которые могут использоваться для персонифицированной терапии: продолжение исследований по таргетной терапии на основании ключевых генетических альтераций, персонализация использования нейропротекции, оптимальный подбор алгоритмов тромболитической терапии и лечения рассеянного склероза. Конечно, это далеко не все примеры использования персонализированной неврологии, которые доступны в практике и/или исследуются в настоящее время, однако хотелось бы подчеркнуть, что спектр персонализированной неврологии включает практически все основные группы неврологических заболеваний: цереброваскулярную патологию, эпилепсию, нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания. Подобное разграничение представляется нам удобным и в целях изложения основных достижений и работ по соответствующим областям в преломлении персонализации.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

В аспекте цереброваскулярной патологии большие успехи получены в области персонализированной диагностики феномена аспиринорезистентности, который признается важным фактором неэффективности лечения и профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения. В начале нынешнего века был апробирован и запатентован способ индивидуального подбора антиагрегантного препарата на основании тест-системы с определением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [3]. В дальнейшем, в том числе в работах Научного центра неврологии (Москва), были продемонстрированы новые способы индивидуализации назначения антиагрегантной терапии пациентам с сосудистыми заболеваниями нервной системы, основанные на молекулярно-генетическом, фармакокинетическом и гемостазиологическом подходах [4, 5].

Развитие методик искусственного интеллекта и машинного обучения позволяет внедрять в клиническую практику модели для персонализированной оценки прогноза у пациентов, в частности, с острыми цереброваскулярными заболеваниями. Так, модель ASTRAL, основанная на рутинных клинико-лабораторных показателях (возраст, тяжесть инсульта, время до поступления, уровень гликемии, уровень бодрствования, объем дефек-

та полей зрения), продемонстрировала высокую предиктивную значимость в отношении прогноза восстановления неврологического дефицита после ишемического инсульта. Использование наиболее современных модальностей нейровизуализации (в частности, функциональной МРТ) позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать моторный дефицит после инсульта, а также развитие поведенческих нарушений [6].

Важным звеном персонализированной неврологии в аспекте ангионеврологии является предиктивность — возможность на основании определенного пула биомаркеров предсказать (оценить риск) развития инвалидизирующего нарушения мозгового кровообращения у (относительно) здорового человека. Одним из таких факторов риска являются молекулярно-генетические альтерации в генах-кандидатах, ассоциированных с сосудистыми заболеваниями (атеросклероз, гипертония, кардиальная патология). В совместной многолетней работе Научного центра неврологии с Центральным НИИ эпидемиологии была исследована мультипликативная модель риска развития ишемического инсульта на основании почти полусотни однонуклеотидных полиморфизмов. Одним из важных результатов этой работы стала не только демонстрация вклада генетики в общий риск инсульта, но и возможность с помощью данной методики проанализировать вероятность развития конкретного подтипа ишемического инсульта (напр., атеротромботического, кардиоэмболического, т. д.) [7].

Нельзя не упомянуть появившиеся буквально недавно возможности таргетной коррекции ряда сосудистых заболеваний, тесно связанных с цереброваскулярной патологией. Одним из ведущих факторов риска последних является церебральный атеросклероз — хроническое заболевание, в патогенезе которого важную роль отводят воспалению и нарушениям липидного обмена. В 2022 г. было опубликовано многообещающее исследование малой интерферирующей РНК, таргетно снижающей уровни липопротеина(а) — биомаркера, который значимо ассоциирован с нестабильностью каротидной атеросклеротической бляшки и риском инсульта [8]. В пилотном проекте по исследованию таких маркеров церебрального атеросклероза, как микроРНК, было показано, что снижение экспрессии miR-126 является потенциальным биомаркером выявления значимого каротидного стеноза с очень большой чувствительностью и специфичностью [9] (рис. 1). Аналогичные перспективы открывает использование внутрисосудистого ультразвука — не только диагностические, но и персонифицирование выбора: а) антитромботической терапии;

б) липидснижающей терапии; в) ангиореконструктивного вмешательства. Несомненно, подобные данные могут быть внедрены в клиническую практику и использованы при персонализации терапии и стратификации риска инсульта у пациентов на доклинической стадии.

ЭПИЛЕПСИЯ

Одним из наиболее успешных в плане персонализации является диагностика и терапия такой важнейшей патологии, как эпилепсия. Использование биомаркеров и методик для индивидуализации прогноза и лечения пациентов с эпилепсией сегодня доступно практически на всех этапах лечебно-диагностического процесса. Более того, успешно применяющиеся молекулярно-генетические методики выявления наследственных форм эпилепсии позволяют персонализировать выбор противосудорожной терапии на основании мутации в конкретном

гене [10]. Уже внедрен в клиническую практику метод терапевтического лекарственного мониторинга, который позволяет устанавливать индивидуальные терапевтические концентрации противосудорожных препаратов (напр., ламотриджина) в плазме крови, «визуализировать» их фармакокинетику и, при необходимости, персонализировать дозировку и/или комбинацию лекарственных агентов [11].

Персонализация в лечении эпилепсии затронула не только медикаментозный, но и хирургический аспекты. Возможности нейровизуализации позволяют с помощью методики диффузионно-тензорной МРТ в режиме трактографии на этапе до операции оценить анатомию волокон белого вещества, реализующих речевую функцию, а затем персонализированно определить и наметить объем резекции и траекторию доступа, оптимальные для сохранения речевых трактов. Указанная технология позволяет значительно улучшить функциональные исходы операций при резистентных формах эпи-

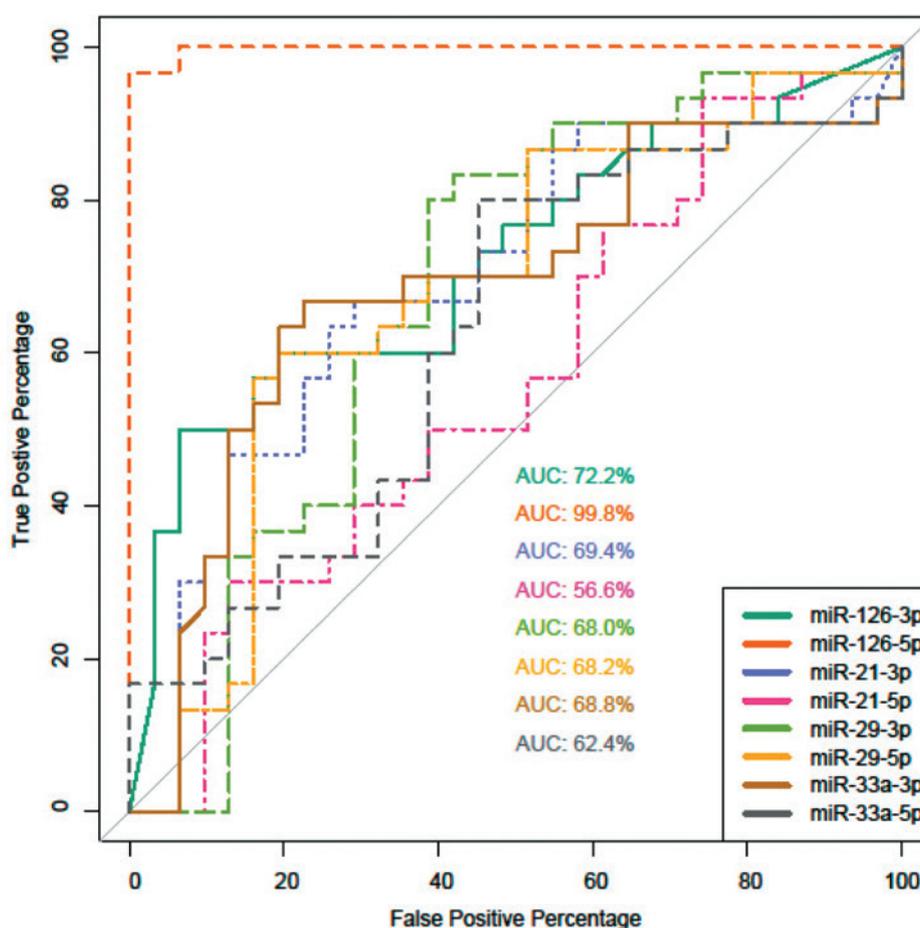


Рис. 1. ROC-анализ чувствительности и специфичности исследованных микро-РНК: экспрессия miR-126-5p — наиболее значимый биомаркер выявления значимого каротидного стеноза (адаптировано из [9])

лепсии. В сложных случаях (дети, МР-негативные или мультифокальные варианты) гибридное исследование ПЭТ/МРТ позволяет локализовать эпилептогенную зону [12].

ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ярким примером персонализированной диагностики может являться открытие, благодаря биомаркерным исследованиям, новых форм демиелинизирующих заболеваний, требующих совершенно иных терапевтических подходов. Открытие и изучение новых биомаркеров: аквапорина 4 (AQP4), антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG), а затем внедрение в клиническую практику методик их определения (непрямая иммунофлуоресценция с клеточной презентацией антигена) позволили выделить ранее не описанные формы тяжелых иммуноопосредованных демиелинизирующих заболеваний: заболевания спектра оптикомиелита (NMO-IgG+), GFAP-астроцитопатия, MOG-ассоциированные энцефаломиелиты (MOG-IgG+), требующих совершенно иных персонализированных терапевтических подходов [13, 14].

Использование технологий искусственного интеллекта, с другой стороны, позволяет применять программно-ассистированные методики оценки очаговых изменений при рассеянном склерозе на МРТ с целью персонализированной количественной и динамической оценки.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Интенсификация исследований в области нейрогеномики привела к своеобразному «ренессансу» в сфере диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний. Так, благодаря новой методике массового параллельного секвенированиякратно увеличилось выявление генетических форм заболеваний [15], а инновационные подходы к генной терапии позволили осуществлять персонализированное лечение ранее фатальных болезней.

Серьезные изменения коснулись и биомаркеров ранней (иногда даже доклинической) диагностики ряда нейродегенеративных заболеваний, причем важным является, в том числе, и очередность выявления маркерных альтераций. Наиболее исследованной в этом плане остается болезнь Альцгеймера, где ранним биомаркером заболевания считается изменение содержания бета-амилоида-42 в ликворе, с последующим присоединением маркеров тау-патологии, изменением на МРТ и затем по-

степенным когнитивным снижением по данным нейропсихологического тестирования [16]. Но персонализация доступна не только для диагностики болезни Альцгеймера, но и для выбора таргетной терапии — в том числе, с использованием человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [17], что потенциально ускорит выделение пациентов-респондеров.

Современные методики нейровизуализации, в частности функциональная МРТ покоя и воксель-ориентированная МР-морфометрия, активно исследуются в отношении дифференциальной диагностики такого заболевания, как болезнь Паркинсона. Так, корреляции между особенностями функциональных пластических перестроек коры головного мозга и особенностями течения болезни Паркинсона и/или реакцией на проводимую терапию позволяют использовать указанные высокоспециализированные нейровизуализационные последовательности для персонализации ранней диагностики и оценки эффекта от лечения. Последовательная интеграция подобных данных с мультимодальными исследованиями геномики, транскриптомики, метаболомики и протеомики в сочетании с доступными клиническими тестами может обеспечить всестороннее понимание механизмов развития болезни Паркинсона и медикаментозной терапии на системном уровне [18].

ПЕРСПЕКТИВЫ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Персонализированная неврология является быстро развивающейся областью, и помимо диагностики возможности индивидуализации активно исследуются в смежных областях. Если современный уровень медицины предписывает одно лекарство при той или иной форме патологии, то персонализированная диагностика должна предположить различные варианты и соответственно различные методы лечения. Современные возможности *in vivo* анализа структуры и функций мозга с помощью нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований при различных формах патологии нервной системы, в том числе с рассмотрением потенциальной коморбидности, делают более эффективным переход к таргетной и персонализированной терапии. При этом подобная интеграция является не просто «оцифровкой» различных функций нервной системы, а новым уровнем концепции персонализированной неврологии (рис. 2).

Так, например, выделены прогностически различающиеся паттерны церебральной активации при функциональной МРТ (фМРТ) в ответ на двигатель-

ную нагрузку, что позволяет персонализировать реабилитационные программы у конкретного пациента. Перспективной представляется и коррекция когнитивных расстройств с помощью ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: персонализированный фМРТ-направленный выбор мишени в пределах дорсолатеральной префронтальной коры и дополнительной моторной области достоверно улучшает общий когнитивный уровень, управляющие функции мозга, зрительно-пространственную память и беглость речи [19]. Персонализированное применение этой же методики у больных с хроническим нарушением сознания приводило к расширению зон активации сети пассивного режима работы (по данным фМРТ); при этом у части пациентов (в состоянии минимального сознания) определялась положительная динамика в виде нарастания оценки по клиническим шкалам [20].

Значимой тенденцией современной неврологии является гетерогенная по проявлениям и генезу когнитивная дисфункция — сосудистая, нейродегенеративная, смешанная. Описывается большое количество биомаркеров, идентифицирующих эти

состояния. Так, по результатам нейропсихологического, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований (что можно рассматривать именно в контексте персонализации диагностики) описан паттерн цереброваскулярной патологии при ожирении в сочетании с сахарным диабетом, который проявляется нейрокогнитивной дисфункцией и, учитывая ее полиморбидный генез, требует комплексного наблюдения (эндокринологами/неврологами) и лечения [21].

В области персонализации нейрофармакологии приоритетными являются результаты по идентификации таргетов воздействия нейроактивных препаратов — учитывая возросшую значимость когнитивного контента и отсутствие четких регламентов нейропротективной терапии. Нами предложена собственная оригинальная когнитивная парадигма для проведения фармакологической фМРТ головного мозга для выявления участков мозга, вовлекаемых в процесс лечения препаратами с заявленным нейрометаболическим действием. По результатам не имеющего аналогов сравнительного исследования нейропсихологической сферы (когнитивные

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ НЕВРОЛОГИИ: НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ

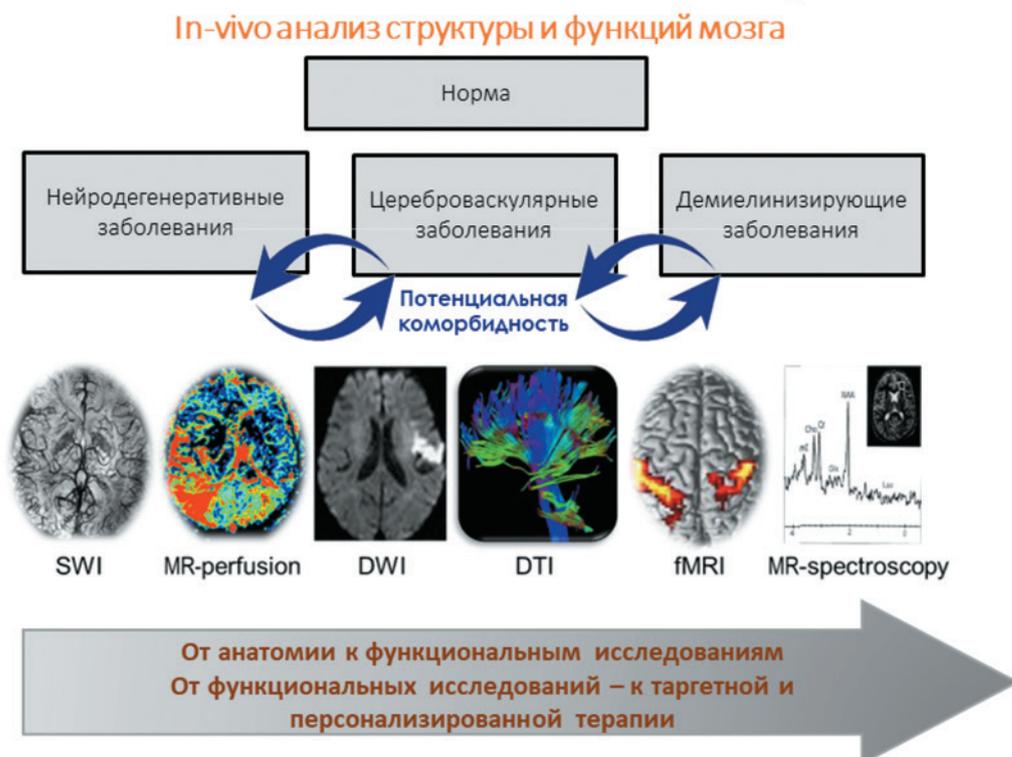


Рис. 2. Схематическая концепция современных представлений о нейрофизиологическом и нейровизуализационном уровнях персонализированной неврологии

тесты и нейрофизиологическая диагностика) и нейровизуализационным результатам для каждого препарата установлены основные мишени воздействия в мозге. Показана первичная заинтересованность различных структур мозга (гиппокамп, теменно-затылочная область, ассоциативные волокна), обнаружены варианты церебропротективного или, наоборот, цереброактивирующего действия, в сочетании с или без энергосберегающего механизма, а также обоснован алгоритм обследования и персонализированного лечения пациентов, что обеспечит строго дифференцированный подход к адресному выбору конкретных нейротропных препаратов [22] (рис. 3).

В целом, постановку диагноза можно считать 1-м уровнем персонализации, за которым следует более глубокий 2-й уровень — выбор правильного лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента. Так, например, при спинальной мышечной атрофии это решение (выбор медикаментозного лечения — напр., нусинерсен или ридиплам) влечет за собой огромную социально-экономическую ответственность, связанную со стоимостью ежегодной терапии таких пациентов. Подобную же дилемму в плане персонализации представляет и выбор метода функционального нейрохирургического вмешательства при болезни Паркинсона.

Вышесказанное определяет, в том числе, и некоторые вызовы персонализированной неврологии:

1) Конфиденциальность

Сбор и анализ личных данных о здоровье должны осуществляться безопасно и с соблюдением этических норм, защищая пациентов от утечек и кражи личной информации.

2) Регулирование

Надо гарантировать безопасность пациентов и эффективность лечения, что определяет необходимость пересмотра существующих стандартов лечения, юридического/законодательного сопровождения разработки индивидуальных протоколов диагностики и лечения.

3) Стоимость

Использование передовых технологий ведет к увеличению затрат для пациентов и поставщиков услуг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированная неврология является безусловно эволюцией уже существующих диагностических и терапевтических трендов, причем в числе направлений ее дальнейшего развития: углубление интеграции результатов отечественных и мировых исследований по персонализации, потенциальное производство собственных аналогов ряда таргетных препаратов, внедрение методик искусственного интеллекта, финансовая оценка и пересмотр модели обеспечения медицины с учетом ее персонализации. Среди более долгосрочных перспектив:

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ + ФМРТ



Рис. 3. Исследование нейротропных препаратов с использованием оригинальной парадигмы фарм-фМРТ головного мозга (адаптировано из [22])

расширение спектра неврологических заболеваний, для которых доступна персонализация; обобщение клинического материала, поиск надежных и валидных биомаркеров клинического течения и эффективности терапии; обеспечение возможностей использования передовых технологий в рутинной клинической практике с соответствующим финансовым и законодательным сопровождением.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Jain KK. Personalized medicine. Waltham: Decision Resources Inc, 1998.
- Alekseeva TM, Topuzova MP, Pospelova ML. Personalized neurology. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):6–14. In Russian [Алексеева Т.М., Топузова М.П., Поспелова М.Л. Персонализированная неврология. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):6–14]. DOI:10.18705/2782-3806-2022-2-1-6-14.
- Ionova VG, Suslina ZA, Demina EG. A method for studying the antiaggregatory effect of drugs by determining platelet aggregation in vitro. Patent on the application № 2188419, 2002. In Russian [Ионова В.Г., Суслина З.А., Демина Е.Г. Способ исследования антиагрегационного действия препаратов с помощью определения агрегации тромбоцитов in vitro. Патент на изобретение № 2188419, 2002].
- Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kornilova AA, et al. Monitoring of Aspirin Therapy in Patients with Cerebrovascular Pathology. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(4):537–543. In Russian [Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А. и др. Мониторинг терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с цереброваскулярной патологией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(4):537–543]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-15.
- Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kornilova AA. Cerebrovascular diseases and personalized prevention. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(2):76–81. In Russian [Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А. Цереброваскулярные заболевания и персонализированная профилактика. Профилактическая медицина. 2021;24(2):76–81]. DOI:10.17116/profmed20212402176.
- Bonkhoff AK, Grefkes C. Precision medicine in stroke: towards personalized outcome predictions using artificial intelligence. Brain. 2022;145(2):457–475. DOI:10.1093/brain/awab439.
- Korchagin V, Mironov K, Platonov A, et al. Application of the genetic risk model for the analysis of predisposition to nonlacunar ischemic stroke. Per Med. 2019;16(5):369–378. DOI:10.2217/pme-2018-0104.
- Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. JAMA. 2022;327(17):1679–1687. DOI:10.1001/jama.2022.5050.
- Raskurazhev AA, Kuznetsova PI, Shabalina AA, Tanashyan MM. MicroRNA and Hemostasis Profile of Carotid Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2022;23(18):10974. DOI: 10.3390/ijms231810974.
- Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. Nat Rev Neurol. 2020;16(12):674–688. DOI: 10.1038/s41582-020-0409-4.
- Noskova TYu, Abaimov DA, Sariev AK, et al. The clinical significance of the lamotrigine pharmacokinetic variability. Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S. S. Korsakova. 2018;118(1):23–29. In Russian [Носкова Т.Ю., Абаимов Д.А., Сариев А.К. и др. Клиническое значение фармакокинетической вариабельности ламотриджина. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018;118(1):23–29]. DOI: 10.17116/jnevro20181181123-29.
- Flaus A, Mellerio C, Rodrigo S, et al. 18F-FDG PET/MR in focal epilepsy: A new step for improving the detection of epileptogenic lesions. Epilepsy Res. 2021;178:106819. DOI:10.1016/j.epilepsyres.2021.106819.
- Liu C, Zhu M, Wang Y. Human Serum Anti-aquaporin-4 Immunoglobulin G Detection by Cell-based Assay. J Vis Exp. 2019;(146):10.3791/59014. DOI:10.3791/59014.
- Shchepareva ME, Kochergin IA, Tolpeeva OA, et al. Diagnostic value of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in demyelinating diseases of the central nervous system. Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S. S. Korsakova. 2019;119(2–2):18–23. In Russian [Щепарева М.Е., Кочергин И.А., Толпеева О.А. и др. Диагностическое значение антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019;119(2–2):18–23]. DOI: 10.17116/jnevro20191192218.
- Papadopoulou E, Pepe G, Konitsiotis S, et al. The evolution of comprehensive genetic analysis in neurology: Implications for precision medicine. J Neurol Sci. 2023;447:120609. DOI: 10.1016/j.jns.2023.120609.
- Lloret A, Esteve D, Lloret MA, et al. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. Int J Mol Sci. 2019;20(22):5536. DOI: 10.3390/ijms20225536.

17. Sagar R, Pathak P, Pandur B, Kim SJ, Li J, Mahairaki V. Biomarkers and Precision Medicine in Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1339:403–408. DOI:10.1007/978-3-030-78787-5_50.

18. Trifonova OP, Maslov DL, Balashova EE, et al. Parkinson's Disease: Available Clinical and Promising Omics Tests for Diagnostics, Disease Risk Assessment, and Pharmacotherapy Personalization. *Diagnostics.* 2020;10(5):339. DOI:10.3390/diagnostics10050339.

19. Lagoda DY, Dobrynina LA, Suponeva NA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2021;15(4):5–14. In Russian [Лагода Д.Ю., Добрынина Л.А., Супонева Н.А. и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021;15(4):5–14]. DOI: 10.54101/ACEN.2021.4.1.

20. Legostaeva L, Poydasheva A, Iazeva E, et al. Stimulation of the Angular Gyrus Improves the Level of Consciousness. *Brain Sci.* 2019;9(5):103. DOI:10.3390/brainsci9050103.

21. Tanashyan MM, Surkova EV, Antonova KV, et al. Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(10):1179–1185. In Russian [Танашян М.М., Суркова Е.В., Антонова К.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2021;93(10):1179–1185]. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201108.

22. Tanashyan MM, Kononov RN, Lagoda OV. New approaches to correction of cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018;12(3):30–39. In Russian [Танашян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(3):30–39]. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4.

Информация об авторах:

Танашян Маринэ Мовсесовна, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ НЦН, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН.

Author information:

Tanashyan Marine M., Dr. of Med.Sc., corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director for Scientific Work, Head of the 1st neurological department, Research Center of Neurology.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.43:612.08

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД И ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ: ПРОТИВНИКИ ИЛИ СОЮЗНИКИ?

Мокрышева Н. Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Мокрышева Наталья Георгиевна,
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России,
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва,
Россия, 117292.
E-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

Статья поступила в редакцию 17.07.2023
и принята к печати 30.08.2023.

РЕЗЮМЕ

В современной медицинской науке все больший акцент делается на персонализированном подходе к лечению различных заболеваний. Однако в то же время популяционные исследования остаются неотъемлемой частью медицинской практики. Конкурируют ли эти два подхода или же они могут быть синергичны? В выступлении члена-корреспондента РАН, директора ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России Натальи Георгиевны Мокрышевой 19 мая 2023 г. в рамках VI Инновационного Петербургского медицинского форума были рассмотрены история популяционного подхода, возможности и сложности персонализации, а также был дан краткий обзор взаимодействия этих двух подходов в современной отечественной эндокринологии.

Ключевые слова: персонализированная медицина, популяционные исследования, эндокринология.

Для цитирования: Мокрышева Н.Г. Персонализированный подход и популяционные исследования: противники или союзники? Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(5):32-38. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-32-38. EDN: BANMWM

PERSONALIZED APPROACH AND POPULATION STUDIES: OPPOSITORS OR ALLIES?

Mokrysheva N. G.

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

Corresponding author:

Mokrysheva Natalia G.,
Endocrinology Research Center,
Dmitry Ulyanov str., 11, Moscow, Russia,
117292.
E-mail: mokrysheva.natalia@endocrincentr.ru

Received 17 July 2023; accepted 30 August 2023.

ABSTRACT

Modern medical science increasingly emphasizes a personalized approach to the treatment of various diseases. At the same time, however, population-based research remains an integral part of medical practice. Do these two approaches compete or can they be synergistic? In the presentation of Natalia G. Mokrysheva, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Endocrinology Research Center on May 19, 2023, within the framework of the VI Innovative St. Petersburg Medical Forum, the history of the population approach, the opportunities and challenges of personalization were discussed, and a brief overview of the interaction of these two approaches in modern Russian endocrinology was given.

Key words: endocrinology, personalized medicine, population studies.

For citation: Mokrysheva NG. Personalized approach and population studies: opponents or allies? Russian journal of personalized medicine. 2023; 3(5):32-38. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-32-38. EDN: BANMWM

ВВЕДЕНИЕ

Биология — наука с длительной историей, берущей свое начало от первых попыток *Homo Sapiens* употреблять в пищу мясо разных животных и части некоторых растений. За последние десятилетия биология превратилась из описательной науки в дисциплину, в распоряжении которой имеются самые современные достижения физики, химии, математики и информатики. Несомненно, медицина, как одна из наук о жизни, также претерпела значительные изменения.

В настоящее время мы живем в мире, где слова «доказательная медицина» являются синонимом хорошего тона, а обвинение врача или исследователя в «бездоказательности» ставит под сомнение его квалификацию и в целом возможность продолжения работы. Однако для понимания эволюции философии медицинского знания полезно обратиться к истокам и понять, как человечество пришло к концепции доказательной медицины и куда движется сейчас.

КРАТКИЙ ЭКСКУРС В ИСТОРИЮ КОНЦЕПЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В медицине донаучный период длился дольше, чем в ряде других областей. Польза от применения многих способов диагностики и лечения в ту эпоху

была очень сомнительна, а зачастую они даже являлись реальной угрозой для жизни пациента. Ярким примером может служить практика венесекции. Так, в литературе указывается, что только за 1800 г. в медицинских учреждениях Парижа было получено в ходе венесекции более 85 тыс. литров крови, а в 1824 г. только во Францию импортировали более 33 млн пиявок [1].

Первопроходцами применения количественного метода оценки эффективности проводимых в медицине вмешательств стали Луи П. (1787–1872 гг.) и Гавар Ж. (1809–1890 гг.). Луи П. установил, что исходы заболевания не зависели от сроков флеботомии, и доказал, что этот метод неэффективен при целом ряде патологий. Гавар Ж. одним из первых начал внедрять основы статистики в медицинскую практику, он писал: «Чтобы отдать предпочтение одному из вмешательств, оно должно не только продемонстрировать «намного» лучший результат, чем сравниваемые способы лечения, но и различия в их эффективности должны превышать некое пороговое значение, которое связано с числом наблюдений. Если же разница ниже принятого порогового значения, то его следует скорее всего игнорировать и не считать существенным» [1].

Несколько позже были опубликованы работы Фибигера И., посвященные дифтерии и туберкулезу, — первые контролируемые исследования, соответствовавшие методологии рандомизации

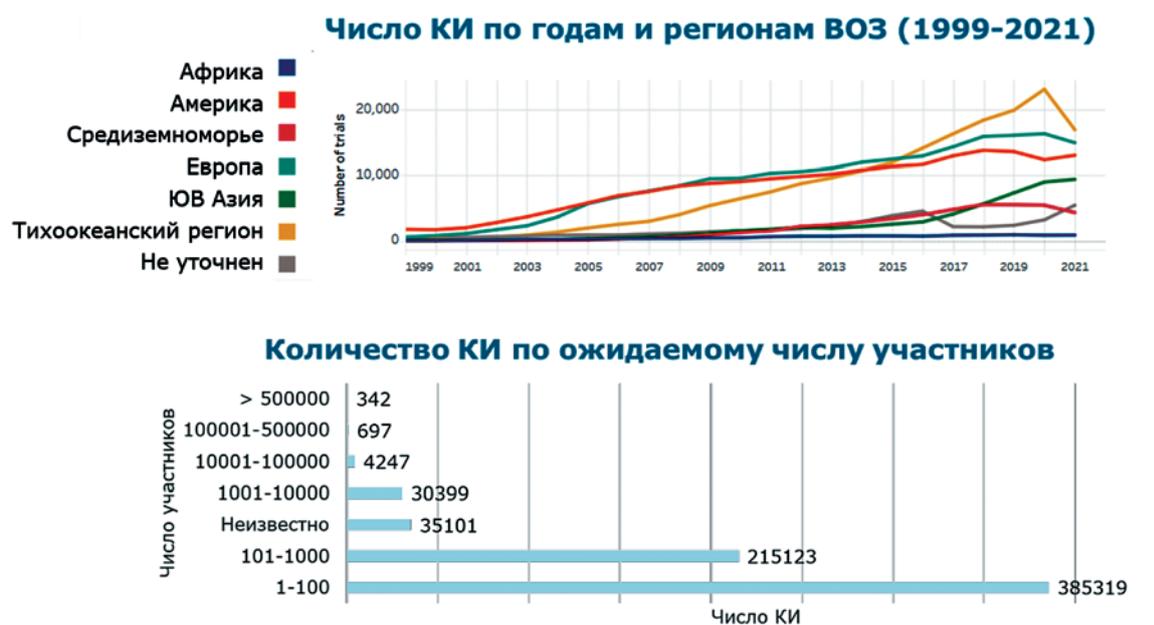


Рис. 1. Верхний график — динамика числа клинических исследований (КИ) по регионам ВОЗ, нижний график — распределение числа КИ по числу участников [6]

и статистического анализа [2]. В 1970-х благодаря исследованиям Кохрана А. была разработана технология метаанализа, позволившая провести ревизию накопленных медицинских знаний и отделить действительно эффективные вмешательства [3].

Совершенствованию методологии и этапности доклинических и клинических исследований способствовала и так называемая талидомидовая трагедия — крупнейшая антропогенная катастрофа в истории. Тогда, в 1950-х, препарат талидомид был рекомендован в качестве снотворного для беременных женщин без должного предварительного изучения его влияния на плод, что привело к рождению 8–12 тыс. детей с тяжелыми патологиями развития [4].

Следующим этапом совершенствования методолого-статистического подхода в медицине стало издание Сюзанной и Робертом Флетчер учебника «Клиническая эпидемиология: основы», а также введение в обиход медицинского сообщества термина «доказательная медицина», впервые предложенного Гайаттом Г. [5]. В итоге сегодня в мире реализуются тысячи клинических исследований, в которых принимают участие десятки тысяч человек (см. рис. 1) [6].

ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ИЛИ БОЛЬШИЕ ДАННЫЕ?

Сейчас мы подошли к достаточному пониманию роли усреднения — мы хорошо представляем «типичного» пациента с гипертонией, ожирением, диабетом. Но в то же время мы знаем, насколько

сильны и значимы отличия между пациентами даже с одним и тем же заболеванием. Еще более ярким примером является различная судьба монозиготных близнецов [7], что подчеркивает значимость изучения роли средовых, эпигенетических факторов в развитии заболеваний.

Теперь представим себе ситуацию, когда некой группе клинически одинаковых (по данным рутинных исследований) пациентов было назначено инновационное лечение, в результате которого половина больных выжила, у второй половины, к сожалению, добиться ремиссии не удалось. С точки зрения статистики, было бы корректным сделать вывод о 50 % эффективности нового метода лечения. Однако возможна ситуация, при которой исследуемая группа на самом деле была не однородной по какому-то пока неизвестному для нас признаку, и для половины пациентов лекарство было действительно жизнеспасующим и эффективным в 100 % случаев, а вторая группа больных могла даже пострадать от назначения лечения (см. рис. 2). Этот упрощенный пример демонстрирует нам важность более глубокого, чем популяционное, осмысления нашей клинической деятельности. И эти исследования уже ведутся, в частности, FDA были выпущены рекомендации, касающиеся целесообразности ряда фармакогенетических исследований при назначении той или иной терапии.

Важно понимать, что пациент проходит разные стадии развития заболевания: от той, на которой оно полностью предотвратимо, до той, на которой пациенту и врачам доступна лишь паллиативная помощь. Внимание ведущих научных школ в на-

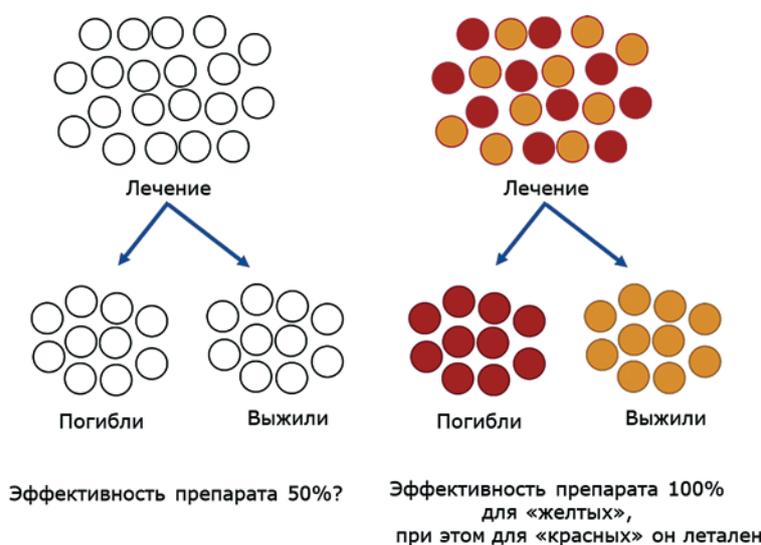


Рис. 2. Необходимость более глубокой оценки исходов вмешательств в «гомогенных» группах (пояснения в тексте)

стоящее время привлекает именно возможность предотвращения нежелательных исходов, то есть превентивная и субклиническая стадии различных заболеваний.

На этом этапе особую роль приобретают клеточные и тканевые модели, позволяющие нам исследовать болезнь на качественно новом уровне.

Одной из самых современных технологий, позволяющих персонализировать подход к тактике ведения пациентов, являются органоиды — трехмерные культуры тканей. Наибольшее распространение они получили в онкологии, где на таких органоидах может исследоваться и тестироваться чувствительность опухолей к разным лекарственным средствам. В качестве примера можно привести банк органоидов рака молочной железы, который позволил выявить ряд характеристик, определяющих гетерогенность этих опухолей [8].

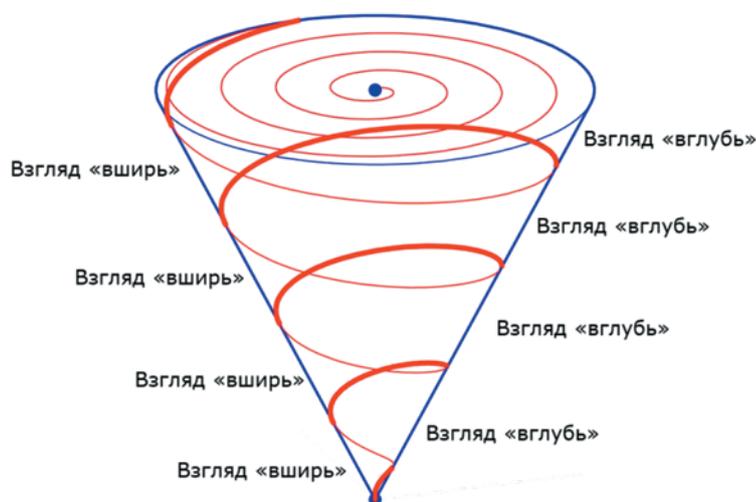
В эндокринологии клеточные технологии также активно развиваются. В качестве примера можно рассмотреть возможность клеточных технологий при лечении различных заболеваний щитовидной железы. Так, эмбриональные стволовые клетки (СК) могут быть дифференцированы в фолликулы, что открывает перспективы клеточной терапии при необходимости тиреоидэктомии. Из эмбриональных СК и мультипотентных СК могут быть получены культуры и препараты, к которым иммунитет пациента будет толерантен, что позволит лечить иммуноопосредованные заболевания щитовидной железы. Кроме того, различные СК могут применяться для введения в щитовидную железу «суицидных» генов, которые, встраиваясь в опухолевые клетки, убивают их, что является крайне

перспективным направлением лечения онкологических заболеваний. СК также могут быть дифференцированы в различные культуры клеток для разработки гено- и медикаментозной терапии [9].

Таким образом, в настоящее время вне зависимости от природы заболевания — опухолевой, аутоиммунной, хирургической, генетической и др. — у врача-исследователя есть возможность максимальной персонализации терапии, причем не только в плане расширения показаний к уже имеющимся препаратам, но и в формате создания максимально персонализированных, созданных специально для конкретного больного лекарств.

Указанные возможности, несомненно, несут с собой ряд значимых рисков не только биологического, но и этического характера. Как в свое время рождение первого «ребенка из пробирки» — Луизы Джой Браун — дало толчок к интенсивным общественным обсуждениям, совершенствованию нормативной базы, так и сейчас технически уже осуществленное редактирование генома у людей требует от медицинского сообщества глубокого понимания сути вмешательства и возможных последствий такой персонализации подхода [10].

В связи с этим, по мнению автора, необходимо рассматривать популяционный и персонализированный подход в их синергии, что удобно представить в виде «спиральной динамики» развития медицинского знания. В этой спирали (см. рис. 3) «расширить воронку» нам помогают популяционные исследования, анализ больших данных, тогда как максимально персонализированный подход позволяет нам погрузиться «вглубь» выявляемых процессов и закономерностей.



- **Взгляд «вширь»** - Big Data и популяционные исследования – позволяют проверить сформулированные гипотезы, определить направления для «углубления»
- **Взгляд «вглубь»** - персонализированный подход – позволяет найти новые направления поиска и уточнить данные популяционных исследований

Рис. 3. «Спиральная динамика» медицинских знаний (пояснения в тексте)

ПРИМЕРЫ СИНЕРГИИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО И ПОПУЛЯЦИОННОГО ПОДХОДОВ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Несомненно, в современной клинической практике специалисты уже стремятся соединить эти два подхода. Например, известно, что ряд случаев детского ожирения обусловлен мутациями в гене проопиомеланокортина [11]. Активный скрининг, проводимый специалистами ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, позволил правильно поставить диагноз ряду пациентов (а значит, и назначить патогенетически обоснованное лечение). Секвенирование нетранслируемого экзона и промоторной области гена проопиомеланокортина позволило выявить у пациентов мутацию на стыке первого нетранслируемого экзона и интрона, которая не была доступна при секвенировании по Сэнгеру. Более того, удалось установить, что большое число таких пациентов происходят не просто из одного региона, но из одной его географической области. Более того, все пациенты — одной национальности, несмотря на отсутствие близкородственных браков в семьях. В настоящее время результаты проведенной работы готовятся к публикации командой ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Другим примером является разработанная в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России возможность прогнозировать риски развития сахарного диабета 1 типа (СД1) — аутоиммунного заболевания поджелудочной железы. За 16-летний период проспективного наблюдения за ядерными семьями ($n = 224$) манифестация заболевания произошла у 8,4 % родственников 1-й степени родства, что значительно превышало эмпирически рассчитанный риск для sibсов в 6,4 %. 90 % заболевших sibсов являлись носителями гаплотипов высокого риска (DQ2 и/или DQ8) и характеризовались положительными титрами антипанкреатических положительных аутоантител. Благодаря проведенной работе был разработан алгоритм индивидуальной оценки генетического риска в семьях больных СД1 [12].

Также проводится работа по выявлению детей с СД, который был изначально расценен как СД 1 типа, но затем этот диагноз подвергся сомнению на основании наступления ремиссии заболевания. Пациенты с ремиссией были значительно старше пациентов без ремиссии, а диагностика заболевания у них чаще носила случайный характер. Группа пациентов с ремиссией отличалась и более высокими концентрациями С-пептида — молекулы, позволя-

ющей оценить сохранность собственной секреции инсулина. Это позволило выявить группу подозрительных в отношении генетических форм диабета пациентов и разработать систему поддержки принятия врачебных решений. После внесения всех необходимых клинических признаков, указанная система рассчитывает вероятность и шансы наличия MODY диабета у конкретного пациента [13].

Проанализировав большую выборку пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН), моногенного заболевания, характеризующегося высокой гетерогенностью клинических проявлений, команда ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России выявила клинические предикторы наличия у пациента соответствующей мутации, что легло в основу создания вероятностного калькулятора. Полученный инструмент должен помочь практикующему врачу определить пациентов с клиническими проявлениями МЭН-синдрома, которым необходимо генетическое исследование. Проведенная работа важна для прогнозирования положительного результата генетического исследования, персонификации тактики обследования и лечения и оптимизации в финансировании здравоохранения, так как пациенты с МЭН-синдромами нуждаются не только в генетических исследованиях, но и в пожизненном высокотехнологичном и узкоспециализированном наблюдении. Результаты проведенной работы в ближайшее время будут опубликованы в очередном выпуске журнала «Проблемы эндокринологии».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированный подход и популяционные исследования являются взаимодополняющими методами, призванными улучшить качество оказываемой пациентам медицинской помощи. Указанные подходы успешно реализуются в tandem в различных отраслях науки, в частности, в эндокринологии — при лечении пациентов с различными эндокринопатиями, в том числе, генетически обусловленными.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Stochik AM, Zatravkin SN. Reformation of practical medicine in the process of scientific revolutions of the 17th-19th centuries. Shiko; 2012. P. 128. In Russian

[Сточик А.М., Затравкин С.Н. Реформирование практической медицины в процессе научных революций 17–19 веков. Шико; 2012. С. 128].

2. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC, Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *British Medical Journal*. 1998; 317(7167):1243–1245.

3. Shah HM, Chung KC. Archie cochrane and His vision for evidence-based medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009; 124(3):982–988.

4. Woolf AD. Thalidomide tragedy, 1950s. In: *History of Modern Clinical Toxicology*. 2021. Cambridge: Academic Press, 2022:165–175

5. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. *Indian Journal of Urology*. 2011;27(4):487–489.

6. Global Observatory On Health Research And Development. Available from: <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/number-of-trial-registrations-by-year-location-disease-and-phase-of-development>

7. Chatterjee A. Monozygotic twins: genes are not the destiny? *Bioinformation*. 2011;7(7): 369–370.

8. Sachs N, de Ligt J, Kopper O, et al. A Living Biobank of Breast Cancer Organoids Captures Disease Heterogeneity. *Cell*. 2018; 172(1–2):373–386.e10.

9. Ye S, Zhu ZL. Stem Cell Therapy for Thyroid Diseases: Progress and Challenges. *Current Therapeutic Research — Clinical and Experimental*. 2022; 96:100665.

10. Raposo VL. The first chinese edited babies: A leap of faith in science. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*. 2019;23(3):197–199.

11. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet*. 2022;23(2):120–33.

12. Titovich EV, Kuraeva TL, Ivanova ON, et al. The Prediction of type 1 diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future. *Diabetes Mellit*. 2014;17(3):83–89. In Russian [Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н. и др. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных: проспективное 16-летнее наблюдение. Сахарный диабет. 2014;17(3):83–89].

13. Romanenkova EM, Zufarova IM, Sorokin DY, et al. Islet autoantibodies and residual beta-cell function in children with type 1 diabetes depending on age of manifestation. *Diabetes Mellit*. 2023;26(3):204–12. In Russian [Романенкова Е.М., Зуфарова Ю.М., Сорокин Д.Ю. и др. Профиль островковых аутоантител и остаточная функция бета-клеток в зависимости от возраста манифестации сахарного диабета 1 типа у детей. Сахарный диабет. 2023;26(3):204–212].

Информация об авторах:

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., член-корреспондент РАН, врач-эндокринолог, директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Author information:

Mokrysheva Natalia G., endocrinologist, MD, PhD, corresponding member of Russian Academy of Sciences, Director of the Endocrinology Research Center.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 615.03

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ В РОССИИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Сычев Д. А., Мирзаев К. Б., Денисенко Н. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Денисенко Наталья Павловна,
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава
России,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва,
Россия, 125993.
E-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

Статья поступила в редакцию 14.08.2023
и принята к печати 06.09.2023.

РЕЗЮМЕ

В статье представлена концепция развития исследований в области фармакогенетики и персонализированной медицины в Российской Федерации и пути внедрения омиксных технологий в широкую клиническую практику.

Ключевые слова: генетические технологии, нежелательные реакции, персонализированная медицина, фармакогеномика, эффективность фармакотерапии.

Для цитирования: Сычев Д.А., Мирзаев К.Б., Денисенко Н.П. Перспективы развития в России фармакогенетики для персонализации фармакотерапии. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2023;3(5):39-45. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-39-45. EDN: BAWMTR

PROSPECTS FOR THE DEVELOPMENT OF PHARMACOGENETICS IN RUSSIA FOR THE PERSONALIZATION OF PHARMACOTHERAPY

Sychev D. A., Mirzaev K. B., Denisenko N. P.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author:

Denisenko Natalia P.,
Russian Medical Academy of Continuous
Professional Education,
Barrikadnaya str., 2/1, building 1, Moscow,
Russia, 125993
E-mail: natalypilipenko3990@gmail.com

Received 14 August 2023; accepted
06 September 2023.

ABSTRACT

The article presents the concept of development of research in the field of pharmacogenetics and personalized medicine in the Russian Federation and ways of introducing “omics” technologies into widespread clinical practice.

Key words: adverse reactions, effectiveness of pharmacotherapy, genetic technologies, personalized medicine, pharmacogenomics.

For citation: Sychev DA, Mirzaev KB, Denisenko NP. Prospects for the development of pharmacogenetics in Russia for the personalization of pharmacotherapy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(5):39-45. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-39-45. EDN: BAWMTR

В последнее десятилетие трендом развития медицины в мире становится пациентоориентированный подход, который заключается в основополагающей роли пациента и его благополучия в системе оказания медицинской помощи. Среди предпосылок ориентированной на пациента системы здравоохранения необходимо отметить следующие:

- кризис методологии доказательной медицины, основой которой являются клинические исследования, оценивающие эффективность и безопасность вмешательств у «усредненных» пациентов;
- разрыв между результатами клинических исследований и реальной клинической практикой, заключающийся в том, что врачи и пациенты, участвующие в исследованиях, отличаются от реальной жизни;
- ограниченное количество исследований, оценивающих результаты вмешательства, важных для пациента, а также факторы неудовлетворительного ответа на лечение или развитие неблагоприятного события;
- возрастающая роль пациента в принятии решения врачом, фармацевтом, провизором в отношении выбора вмешательства, в том числе применения лекарственных препаратов;
- развитие и внедрение в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая омиксные биомаркеры, среди которых важную роль играют геномные, в том числе фармакогенетические, для выбора методов лечения (прежде всего медикаментозного), а также широкое внедрение клеточной и генной терапии [1].

Персонализированная медицина — тренд современного здравоохранения [2–4]. Генетические технологии занимают свое место в диагностике, в перинатальном скрининге, постнатальном скрининге новорожденных. Кроме того, генетические факторы в составе полигенных шкал используются для прогнозирования особенностей течения мультифакториальных заболеваний. Развиваются и широко внедряются в клиническую практику технологии, помогающие учитывать генетические особенности не только макроорганизма, но и опухолевой ткани, а в ряде случаев и микроорганизмов для выбора индивидуализированного лечения, в том числе медикаментозного. Среди генетических технологий фармакогенетика — одно из приоритетных направлений развития медицины, перспективных с точки зрения внедрения в клиническую практику.

РАЗВИТИЕ МЕТОДОЛОГИИ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Парадигмой фармакогенетики являются однонуклеотидные полиморфизмы в генах, кодирующих

продукты, участвующие в фармакокинетических и фармакодинамических процессах лекарственных препаратов. Выявление биомаркеров, которые характеризуют индивидуальные фармакокинетические и фармакодинамические процессы, служит субстратом персонализации фармакотерапии. Фармакогенетика относится к «априорным» технологиям, которые до назначения лечения могут прогнозировать ответ на лекарственный препарат.

При разработке фармакогенетических подходов к персонализации фармакотерапии необходимо следовать определенной методологии — трансляционной цепочке, изучая проблему (нежелательные реакции или резистентность к терапии), которую требуется решить с помощью фармакогенетических методов, собирая регистр пациентов с неадекватным фармакологическим ответом и биоресурсную коллекцию их образцов для последующего анализа, осуществляя отбор генов-кандидатов с дальнейшей разработкой модели прогнозирования нежелательных реакций или неэффективности терапии с помощью генетических и негенетических факторов.

Выбор биомаркера для последующего изучения в фармакогенетических исследованиях может быть основан на «ген-кандидат» подходе, когда отбор осуществляется, исходя из генов, кодирующих ключевые молекулы на путях всасывания, распределения, метаболизма и выведения препарата, а также механизмов и мишеней его действия. Так, на основе «ген-кандидат» подхода удалось спрогнозировать системные нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при применении тимолола малеата при глаукоме, поражение печени при использовании ремдесивира у больных новой коронавирусной инфекцией, развитие сухого кашля при применении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, различных нежелательных реакций при проведении радиоiodтерапии [5–8]. Альтернативным методом для выявления кандидатных полиморфизмов генов выступают полногеномные ассоциативные исследования с дальнейшей проверкой валидности обнаруженных маркеров в проспективных клинических исследованиях. Примером может служить исследование, где изучались маркеры, ассоциированные с кровотечениями при применении прямых оральных антикоагулянтов дабигатрана и ривароксабана, методом секвенирования нового поколения и были найдены новые полиморфизмы генов транспортных систем, прогнозирующие данную нежелательную реакцию [9]. В тех случаях, когда не изучены пути метаболизма лекарственного препарата для уточнения основных ферментов биотрансформации и дальнейшего прогнозирования нежелательных реакций, применяются методы ком-

пьютерного моделирования и исследования на клеточных культурах *in vitro*. Такой подход находит свое применение в случае с давно разработанными и используемыми в практике препаратами, среди которых бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам) [10].

Важное значение придается также разработчикам тест-систем, которые в качестве промышленных партнеров участвуют в исследованиях для создания, лабораторной валидации и последующей регистрации надежных и удобных для использования в клинической практике тест-систем.

Для персонализированной медицины перспективны такие научные исследования, цель которых заключается в разработке моделей персонализации фармакотерапии, учитывающей как негенетические (клинические, демографические, инструментальные, лабораторные), так и генетические факторы, внедрение которых направлено на снижение риска нежелательных реакций или резистентности к терапии лекарственными препаратами. Примером подобного успешно реализованного алгоритма является многофакторная модель прогнозирования персональной дозы варфарина с учетом генетических особенностей, представленная в виде онлайн-калькулятора на сайте www.warfarindosing.org, позволяющая быстрее, чем в рутинной практике, подобрать дозу препарата, снизить риски кровотечений и затраты на оказание медицинской помощи [11–13].

На основе модели персонализации разрабатывается программный продукт — система поддержки принятия решений, с возможностью последующей интеграции с медицинской информационной системой, которую будет удобно использовать врачу в каждодневной практике. Следующий необходимый этап включает валидизацию в клинической практике данного алгоритма для доказательств преимуществ применения персонализированного подхода по сравнению со стандартным методом фармакотерапии, в том числе экономической целесообразности с помощью клинико-экономического анализа. Так, при проведении клинико-экономического анализа было показано, что фармакогенетическое тестирование для выбора дозы дабигатрана позволяет снизить стоимость фармакотерапии за счет снижения риска кровотечений [14].

Валидизация алгоритмов персонализации фармакотерапии должна проводиться по специально разработанной методологии с использованием достоверных дизайнов фармакогенетических исследований [15–17]. Итогом фармакогенетических исследований для препаратов и нозологий, для которых обоснована целесообразность применения фармакогенетического подхода, является внесение этих методов в разра-

батываемые регламентирующие документы — клинические рекомендации профильных сообществ, одобренные Министерством здравоохранения РФ, стандарты оказания медицинской помощи. Пример биомаркера, включенного в российские клинические рекомендации, — фармакогенетическое тестирование по *CYP2C19* для прогнозирования резистентности к клопидогрелу у больных острым коронарным синдромом [18]. Кроме того, в настоящее время трудовая функция, касающаяся использования технологий персонализированной медицины, содержится в профессиональном стандарте врача клинического фармаколога (трудовая функция А/03.8.8: «Персонализированный выбор и применение лекарственных препаратов на основании результатов фармакогенетического тестирования и (или) терапевтического лекарственного мониторинга») [19].

Необходимо отметить, что важнейшую роль играет формирование компетенции у врачей использовать данные технологии персонализированной медицины в своей клинической практике с помощью обучения в рамках системы непрерывного медицинского образования. В Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) с 2014 г. разработана и реализуется программа повышения квалификации для врачей «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной медицины». С 2020 г. на базе Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины РМАНПО реализуется междисциплинарная программа повышения квалификации для врачей «Фундаментальные основы персонализированной медицины в онкологии», а с 2023 г. начата реализация серии программ повышения квалификации для врачей в области подготовки специалистов по различным направлениям геномной медицины (гастроэнтерология, нефрология, онкология, психиатрия и наркология, кардиология) с использованием дистанционных образовательных технологий (автономное обучение). С 2014 г. РМАНПО совместно с Обществом фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии [20], Ассоциацией клинических фармакологов [21] проводятся ежегодные Всероссийские школы для молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии. Целью мероприятия является объединение экспертного сообщества и молодых ученых и врачей, которые только входят в научную деятельность, создание уникальной площадки для общения специалистов в области фармакогенетики в России, а также создание новых научных коллективов и консорциумов [22]. Ежегод-

но в работе Школы принимают участие около 100 молодых специалистов из регионов России и стран СНГ. С 4 по 5 февраля 2022 г. в РМАНПО был организован и проведен I Российский конгресс по фармакогенетике и фармакогеномике с международным участием, собравший более 2000 специалистов.

Омиксные технологии на сегодняшний день разработаны для персонализации лекарственных препаратов в различных направлениях клинической практики.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

Фармакогенетические исследования в области кардиологии продвинулись далеко вперед по сравнению с другими терапевтическими направлениями. Это обусловлено тем, что кровотечения, связанные с применением антикоагулянтов, являются самой частой причиной смерти и госпитализаций пациентов во всем мире. Кроме того, антикоагулянты занимают первое место среди причин обращения за неотложной помощью в связи с нежелательными явлениями и второе место после инсулина по частоте повторных госпитализаций, связанных с нежелательными явлениями [23]. В отечественном исследовании было показано, что уровень приверженности врачей клиническим рекомендациям при назначении антикоагулянтов составляет около 88 %, а режим дозирования антикоагулянтов в соответствии с инструкцией по медицинскому применению соблюдается в 63,5 % случаев [24]. Также было показано, что нежелательные реакции при назначении антикоагулянтов в 35 % случаев были связаны с отклонением от регламентирующих их применение документов, а в 65 % случаев были связаны с другими факторами, среди которых важное значение придается индивидуальным особенностям пациентов, детерминированным генетически [25].

Для прогнозирования безопасности и эффективности антиагрегантных препаратов у больных с острым коронарным синдромом, ишемическим инсультом разработаны алгоритмы выбора препарата, режима дозирования на основе фармакогенетического тестирования и других биомаркеров, в том числе циркулирующих микро-РНК, экспрессия которых связана с экспрессией генов биотрансформации и транспорта лекарственных препаратов [26].

ФАРМАКОГЕНЕТИКА В ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

Накопленные данные исследований свидетельствуют, что для психотропной терапии повышение точности подбора препарата с помощью фармако-

генетического тестирования может способствовать улучшению эффективности и безопасности. Было показано, что разработанная на основе фармакогенетического алгоритма персонализации системы поддержки принятия решений при внедрении в клиническую практику наркологического стационара способствовала повышению эффективности и безопасности психотропной терапии [27]. Метаанализ исследований, посвященных внедрению СППР по выбору антидепрессантов на основе фармакогенетического тестирования, показал, что при персонализированном подходе увеличивается продолжительность ремиссии у больных с депрессивными расстройствами в сравнении с пациентами, которым терапия назначалась эмпирически [28].

ДРУГИЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Фармакогенетические исследования проводятся не только в кардиологии, онкологии, психиатрии, но и в других областях, где имеются проблемы при применении лекарственных препаратов, включая фтизиатрию, хирургию, гастроэнтерологию, офтальмологию, урологию и др. Отдельное место занимает изучение фармакогенетики препаратов, применяемых для этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 для прогнозирования нежелательных реакций.

Кроме того, важнейшая роль отводится изучению распространенности значимых фармакогенетических маркеров в различных популяциях и отдельных этнических группах для определения приоритетности внедрения технологий персонализированной медицины в регионах мира и России. В этой связи разработка фармакогенетического Атласа Российской Федерации позволяет выявить закономерности в распределении частот аллелей, что подчеркивает необходимость учитывать этническую принадлежность при выборе препарата [29].

Таким образом, происходит непрерывное пополнение доказательной базы фармакогенетических исследований и внедрение персонализированных подходов в клиническую практику, а развитие единых стандартов для научных исследований в области фармакогенетики поможет унифицировать подходы к персонализации на международном уровне, что будет способствовать повышению приверженности врачей, а также пациентов к данной технологии и в перспективе — более рациональной фармакотерапии.

Необходимо отметить, что для системного развития данного направления в России, а также координации совместной деятельности необходимы советы, объединяющие лидирующие научные

и клинические учреждения, такие как Совет РАН по персонализированной медицине.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Khokhlov AL, Sychev DA. The concept of patient-oriented medicine and pharmacy. *Russ J Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023; 1(1):1–4. In Russian [Хохлов А.Л., Сычев Д.А. Концепция пациентоориентированности в медицине и фармации. Пациентоориентированная медицина и фармация. 2023; 1(1):1–4]. DOI: 10.37489/2949-1924-0001.
2. Стратегия научно-технологического развития Российской Федерации (утв. Указом Президента РФ от 01.12.2016 № 642).
3. Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года (утв. Указом Президента РФ от 06.06.2019 № 254).
4. Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2027 годы (Постановление от 22.04.2019 № 479).
5. Moshetova LK, Soshina MM, Turkina KI, et al. Effect of CYP2D6*4, CYP2D6*10 polymorphisms on the safety of treatment with timolol maleate in patients with glaucoma. *Drug Metab Pers Ther*. 2022; 38(2):143–148. DOI: 10.1515/dmpt-2022-0117.
6. Temirbulatov II, Kryukov AV, Mirzaev KB, et al. The Effect of Carriage of CYP3A5*3 and CYP3A4*22 Polymorphic Variants on the Safety of Remdesivir Therapy in Patients with COVID-19. *Russ J Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67(7–8):45–50. In Russian [Темирбулатов И.И., Крюков А.В., Мирзаев К.Б. и др. Влияние носительства полиморфных вариантов CYP3A5*3 и CYP3A4*22 на безопасность терапии ремдесивиром у пациентов с COVID-19. Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(7–8):45–50]. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-45-50.
7. Sychev IV, Denisenko NP, Kachanova AA, et al. Pharmacogenetic predictors of development of secondary to enalapril dry cough in hypertensive patients. *Drug Metab Pers Ther*. 2023. DOI: 10.1515/dmpt-2023-0008.
8. Denisenko NP, Kachanova AA, Sychev IV, et al. Genetic markers associated with adverse reactions of radioiodine therapy in thyroid cancer patients. *Drug Metab Pers Ther*. 2023. DOI: 10.1515/dmdi-2023-0007.
9. Mirzaev KB, Ivashchenko DV, Volodin IV, et al. New Pharmacogenetic Markers to Predict the Risk of Bleeding During Taking of Direct Oral Anticoagulants. *Russ J Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16(5):670–677. In Russian [Мирзаев К.Б., Иващенко Д.В., Володин И.В. и др. Новые фармакогенетические маркеры риска кровотечений на фоне применения прямых оральных антикоагулянтов. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2020; 16(5):670–677]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-10-05.
10. Ivashchenko DV, Rudik AV, Poloznikov AA, et al. Which cytochrome P450 metabolizes phenazepam? Step by step in silico, in vitro, and in vivo studies. *Drug Metab Pers Ther*. 2018; 33(2):65–73. DOI: 10.1515/dmpt-2017-0036.
11. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009; 360:753–64. DOI: 10.1056/NEJMoa0809329.
12. Eckman MH, Rosand J, Greenberg SM, et al. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009; 150:73–83. DOI: 10.7326/0003-4819-150-2-200901200-00005.
13. Sychev DA, Ivashchenko DV, Rusin IV. Impact of pharmacogenetic testing on the risk of bleedings and excessive hypocoagulation episodes in the use of warfarin: The first meta-analysis of Russian prospective studies. *Russ J Terapevticheskii arkhiv*. 2014; 4:64–71. In Russian [Сычев Д.А., Иващенко Д.В., Русин И.В. Влияние использования фармакогенетического тестирования на риск развития кровотечений и эпизодов чрезмерной гипокоагуляции при применении варфарина: первый метаанализ отечественных проспективных исследований. Терапевтический архив. 2014; 86(4):64–71].
14. Abdullaev SP, Mirzaev KB, Sychev DA. Comparative clinical and economic evaluation of pharmacogenetic testing application for dabigatran in patients with atrial fibrillation. *Russ J Terapevticheskii arkhiv*. 2019; 91(8):22–27. In Russian [Абдуллаев Ш.П., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования дабигатрана у пациентов с фибрилляцией предсердий. Терапевтический архив. 2019; 91(8):22–27]. DOI:10.26442/00403660.2019.08.000379.
15. Guideline on good pharmacogenomics practice. Draft. European Medicines Agency. 28 April 2016.
16. Clinical Pharmacogenomics: Pre-market Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. Guidance for industry. Food and Drug Administration. January 2013.
17. Sychev DA, Ivashchenko DV, Mirzaev KB. The rules for conducting research in the field of personalized medicine and in particular — pharmacogenetics. *Vestnik*

Roszdraznadzora. 2018; 2: 40–47. In Russian [Сычев Д.А., Иващенко Д.В., Мирзаев К.Б. Методология проведения клинических исследований в области персонализированной медицины: фокус на фармакогеноетику. Вестник Росздравнадзора. 2018; 2: 40–47].

18. Клинические рекомендации. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. 2020 (утв. Минздравом РФ 10.08.2020).

19. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 31.07.2020 № 477н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач — клинический фармаколог».

20. Общество фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной медицины. фармакогеноетика.рф (3 августа 2023 г.).

21. Ассоциация клинических фармакологов, <https://clinpharmbook.ru> (3 августа 2023 г.).

22. VI Российская школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии. <https://pharmgen.ru> (3 августа 2023 г.).

23. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014. *JAMA*. 2016; 316(20):2115–2125. DOI: 10.1001/jama.2016.16201.

24. Chernov AA, Kleymenova EV, Sychev DA, et al. Physician's Adherence to Clinical Guidelines for in-Hospital Anticoagulant Prescribing. *Russ J Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14(4):501–508. In Russian [Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А. и др. Анализ соблюдения клинических рекомендаций по антикоагулянтной терапии у пациентов стационара. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14(4):501–508]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2018-14-4-501-508>

25. Chernov AA, Kleymenova EB, Sychev DA, et al. Causes of hemorrhagic complications in patients receiving therapeutic doses of anticoagulants. *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(5):23–29. In Russian [Чернов А.А., Клейменова Е.Б., Сычев Д.А. и др. Причины геморрагических осложнений у пациентов стационара, получающих лечебные дозы антикоагулянтов. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27(5):23–29]. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-23-29.

26. Rytkin E, Mirzaev K, Bure I, et al. MicroRNAs as Novel Biomarkers for P2Y12 — Inhibitors Resistance Prediction. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021; 14:1575–1582. DOI: 10.2147/PGPM.S324612.

27. Zastrozhin MS, Sorokin AS, Agibalova TV, et al. Using a personalized clinical decision support system for bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine dosing in patients with anxiety disorders based on the pharmacogenomic markers. *Hum Psychopharmacol*. 2018; 33(6):e2677. DOI: 10.1002/hup.2677.

28. Skryabin V, Rozochkin I, Zastrozhin M, et al. Meta-analysis of pharmacogenetic clinical decision support systems for the treatment of major depressive disorder. *Pharmacogenomics J*. 2023; 23(2–3):45–49. DOI: 10.1038/s41397-022-00295-3.

29. Balanovska EV, Petrushenko VS, Koshel SM, et al. Cartographic atlas of frequency variation for 45 pharmacogenetic markers in populations of Russia and its neighbor states. *Bulletin of RSMU*. 2020; (6):39–52. In Russian [Балановская Е.В., Петрушенко В.С., Кошель С.М. и др. Картографический атлас распространения 45 фармакогенетических маркеров в народонаселении России и сопредельных стран. Вестник РГМУ. 2020; (6):39–52]. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.080.

Информация об авторах:

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., академик РАН, профессор, ректор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. ак. Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Мирзаев Карин Бадавиевич, д.м.н., проректор по научной работе и инновациям, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии им. ак. Б. Е. Вотчала, директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;

Денисенко Наталья Павловна, к.м.н., заместитель директора НИИ молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии им. ак. Б. Е. Вотчала, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Author information:

Sychev Dmitry A., Academician of RAS, Dr.Med.Sc., Professor, Rector, Head of Clinical Pharmacology and Therapy Department named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

Mirzaev Karin B., Dr.Med.Sc., Vice-rector for Research and Innovations, professor of Clinical Pharmacology and Therapy Department named after Academician B. E. Votchal, Head of Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education;

Denisenko Natalia P., Cand.Med.Sc., Deputy Director of Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, docent of Clinical Pharmacology and Therapy Department named after Academician B. E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.61-006.6:577.21

РОЛЬ МИКРОРНК В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПОЧКИ

Бондаренко А. Б.^{1,2}, Князева А. Р.^{1,2}, Чебуркин Ю. В.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 «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Чебуркин Юрий Владимирович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Долгоозерная, д. 43, лит. А, Санкт-Петербург, Россия, 197349.
E-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 16.06.2023
и принята к печати 07.08.2023.

РЕЗЮМЕ

В обзоре проводится анализ литературных данных о роли циркулирующих микроРНК (миРНК) при различных гистологических типах рака почки у человека. Приведены основные сведения о механизмах биогенеза данных молекул, рассмотрена их регуляторная роль. Особое внимание уделяется перспективе использования миРНК в качестве диагностических и прогностических биомаркеров рака почки с учетом противоречивых данных, выявленных в различных исследованиях.

Ключевые слова: биомаркеры, диагностика, карциногенез, микроРНК, прогностика, рак почки, циркулирующие миРНК, экзосомы.

Для цитирования: Бондаренко А.Б., Князева А.Р., Чебуркин Ю.В. Роль микроРНК в диагностике рака почки. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(5):46-59. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-46-59. EDN: BAXAQW

ROLE OF MICRORNAS IN RENAL CANCER DIAGNOSTICS

Bondarenko A. B.^{1,2}, Knyazeva A. R.^{1,2}, Cheburkin Y. V.¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Cheburkin Yuri V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Dolgoozernaya str., 43, Saint Petersburg,
Russia, 197349.
E-mail: cheburkin_yuv@almazovcentre.ru

Received 16 June 2023; accepted
07 August 2023.

ABSTRACT

The review analyzes the literature data on the role of circulating microRNAs in human kidney cancer. Basic information about the mechanisms of biogenesis of microRNAs is given, their regulatory role is considered. Particular attention is paid to the prospect of using miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers of kidney cancer, taking into account the conflicting data found in various studies.

Key words: biomarkers, carcinogenesis, circulating miRNAs, diagnostics, exosomes, kidney cancer, microRNA, prognosis.

For citation: Bondarenko AB, Knyazeva AR, Cheburkin YV. Role of microRNAs in renal cancer diagnostics. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(5):46-59. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-46-59. EDN: BAXAQW

Список сокращений: ГТФаза — гуанозинтрифосфатаза, миРНК, miR — микроРНК, ПКР — почечно-клеточный рак, пре-миРНК — предшественник миРНК, при-миРНК — первичная микроРНК, РНКаза III — рибонуклеаза III, DGCR8 — критический регион 8 синдрома Ди Джорджи (от англ. *DiGeorge syndrome critical region 8*), RISC — миРНК-индуцированный комплекс сайленсинга (от англ. *miRNA-induced silencing complex*).

ВВЕДЕНИЕ

Молекулярный анализ, имеющий высокую диагностическую и прогностическую значимость при почечно-клеточном раке (ПКР), обеспечивает преимущества в лечении данного заболевания. Молекулярно-генетическое «профилирование» новообразований часто осложняется небольшим процентным содержанием собственно опухолевой ткани в значительно превосходящем ее по объему тканевом комплексе, состоящем из соединительнотканых элементов, нормальных эпителиальных клеток, кровеносных сосудов, клеток крови, лейкоцитарных инфильтратов и т. д. [1, 2]. Открытие специфичных для опухолевых клеток биомаркеров на основе микро-РНК (миРНК) может служить основой для обеспечения чувствительной и точной диагностики ПКР, а также способствовать поиску новых мишеней для таргетной терапии. Подтвердить это могут полученные в некоторых исследованиях математические данные о корреляции молекулярных профилей экспрессии мРНК и миРНК в биоптатах [3].

ПКР становится все более распространенным злокачественным новообразованием. Невысокая пятилетняя выживаемость, особенно при метастазировании, а также негативное влияние химиотерапии на функцию почек требуют постановки диагноза на ранних стадиях болезни и разработки лекарственных средств со сниженным системным воздействием на организм пациента. Таким образом, имеется потребность в разработке новых биомаркеров и открытии новых молекулярных мишеней с целью повышения эффективности таргетной терапии на более ранних стадиях заболевания. Циркулирующие в биологических жидкостях организма биомаркеры, такие как миРНК, потенциально представляют собой минимально инвазивный инструмент и позволяют сократить временной зазор между возникновением заболевания и началом лечения.

В данном обзоре обсуждается клиническая значимость различных циркулирующих миРНК при ПКР, раскрывается их потенциальная роль в качестве новых биомаркеров заболевания, а также

в качестве возможных мишеней, которые позволят клиницистам внедрять новые терапевтические подходы. Использование миРНК в качестве маркеров и инструментов терапии является ключом к ранней диагностике, точной оценке прогноза ПКР и оптимизации лечения в соответствии с индивидуальными особенностями пациентов, что является дополнительным шагом на пути к персонализированной медицине.

1 БИОГЕНЕЗ И МЕХАНИЗМ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ микроРНК

МиРНК представляют собой не кодирующие белок одноцепочечные молекулы РНК длиной 19–25 нуклеотидов, участвующие в регуляции экспрессии генов на уровне транскрипции и трансляции [4].

Изменение профиля экспрессии миРНК часто наблюдается в клетках, подвергающихся канцерогенной трансформации. Гены миРНК эволюционно консервативны и могут быть расположены поодиночке или кластеризованы как в интронах, так и в экзонах генов, кодирующих белки, а также могут быть локализованы в межгенных областях и иметь собственные промоторы [5]. Гены миРНК эволюционно консервативны и могут быть расположены поодиночке или кластеризованы как в интронах, так и в экзонах генов, кодирующих белки, а также могут быть локализованы в межгенных областях и иметь собственные промоторы [5].

Этапы биогенеза миРНК и белки, участвующие в синтезе и процессинге миРНК, хорошо известны и описаны в ряде работ [6–12]. Общую схему процессинга с формированием зрелых миРНК можно представить в следующем виде (рис. 1): ДНК (гены, кодирующие миРНК) → первичная «при-миРНК» → предшественник «пре-миРНК» → зрелая миРНК [13].

Биогенез миРНК начинается в ядре, где в ходе транскрипции генов миРНК РНК-полимеразой II или III [14, 15] образуются первичные при-миРНК-транскрипты (при-миРНК, от англ. *primary miRNA*) длиной от нескольких сотен до десятков тысяч пар нуклеотидов [16]. Молекула при-миРНК, как правило, имеет самокомплементарные участки, образующие шпилечные структуры, представляющие собой будущие молекулы-предшественники миРНК (пре-миРНК) [12].

Образование при-миРНК-транскриптов и их дальнейший процессинг контролируется суперэнхансерами, управляющими биогенезом мастер-миРНК [17]. Данный тип молекул определяет паттерны экспрессии миРНК, которые отвечают за тканевую дифференцировку и карциногенез.

Процессинг при-миРНК сводится к узнаванию и вырезанию шпилек, содержащих пре-миРНК (длиной около 65–70 нуклеотидов), ядерным микропроцессорным комплексом, сформированным РНКазой III Drossha и РНК-связывающим белком DGCR8 [18].

Молекула пре-миРНК содержит обычно стебель шпильки из 33 пар оснований, петлю и выступающий фланкирующий конец из двух-трех нуклеотидов на 3'-конце [19].

Также существует альтернативный (неканонический) способ формирования пре-миРНК, при котором молекула пре-миРНК образуется в ходе сплайсинга, непосредственно из «миртронов» — РНК-кодирующих интронов, минуя микропроцессорный комплекс [20].

Молекула пре-миРНК переносится комплексом экспортин-5/малая ГТФаза Ran в цитоплазму, где происходит созревание миРНК [21–23]. Наряду с транспортной функцией, комплекс экспортин-5/малая ГТФаза Ran защищает пре-миРНК от расщепления клеточными экзонуклеазами и также может регулировать количество функционирующих в цитоплазме миРНК [24].

В цитоплазме пре-миРНК узнается комплексом белков TRBP/PACT/РНКазы III Dicer [25, 26]. Dicer отсекает концевую петлю от стебля шпильки и формирует зрелый дуплекс миРНК длиной 21–23 нуклеотида [27], который связывается с белком Ago2 семейства Argonaut. При этом одна из цепей дуплекса миРНК, называемая «пассажирской цепью», удаляется, а другая — «ведущая цепь», вместе с белком Ago2 формирует комплекс RISC (миРНК-индуцированный комплекс сайленсинга, от англ. miRNA-induced silencing complex) [28], который в цитоплазме обеспечивает сайленсинг генов-мишеней по механизму Ago2-опосредованной деградации мРНК, либо за счет ингибирования трансляции с образованием вторичных структур [29, 30].

Если последовательность «ведущей цепи» миРНК частично комплементарна целевой мРНК, то их связывание происходит с образованием шпилечной конструкции, препятствующей продвижению рибосомы по мРНК. Это приводит к ингибированию трансляции, при этом мРНК не разрезается, но синтез белка значительно подавляется [31, 32].

В ряде случаев также может наблюдаться полная комплементарность «ведущей цепи» миРНК

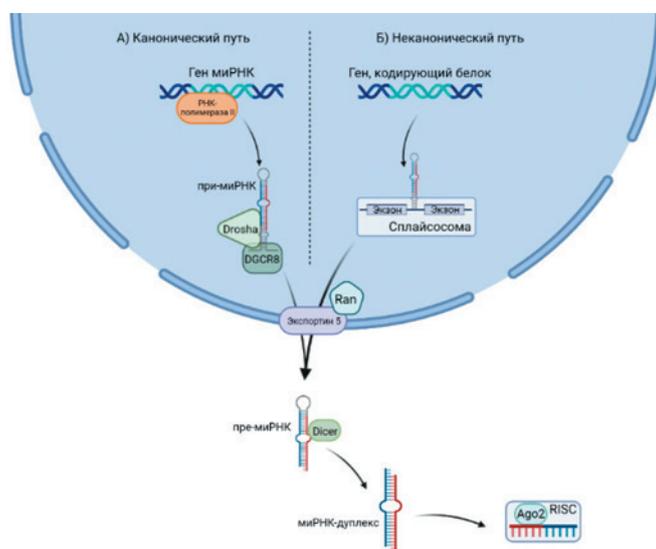


Рис. 1. Биогенез миРНК

А — канонический путь образования пре-миРНК. Благодаря РНК-полимеразе II ген миРНК транскрибируется с образованием первичного миРНК-транскрипта (при-миРНК). Микропроцессорный комплекс Drosha/DGCR8 расщепляет при-миРНК, образуя предшественник миРНК (пре-миРНК).

Б — неканонический путь процессинга пре-миРНК. В результате работы сплайсосомы образуются шпилечные структуры, являющиеся субстратом для дальнейшего процессинга миРНК. Далее, на этапе транспорта пре-миРНК из ядра в цитоплазму с участием комплекса белков Экспортин-5/ГТФаза Ran пути биогенеза миРНК объединяются. Рибонуклеаза Dicer удаляет петлю, образуя дуплекс миРНК. Одна из цепей дуплекса миРНК — «ведущая цепь» — связывается с белком Ago2, формируя РНК-индуцируемый комплекс сайленсинга (RISC), который связывается с мРНК-мишенью и вызывает подавление экспрессии.

и последовательности целевой мРНК. При этом ферментный комплекс RISC в месте прикрепления к мРНК разрезает ее, что приводит к полному подавлению синтеза белка.

Suzuki H. I. и соавторы (2009 г.) показали, что белок p53 участвует в биогенезе миРНК, что объясняет корреляцию дефицита миРНК и отсутствие функционально активного белка p53 при раке некоторых локализаций [33].

2. МИРНК В КАЧЕСТВЕ БИОМАРКЕРОВ РАКА ПОЧКИ

Почечно-клеточный рак включает в себя несколько гистологических подтипов, а именно: светлоклеточный ПКР, папиллярный ПКР и хромофобный ПКР. Наиболее распространенным среди них является светлоклеточный рак почки, встречающийся приблизительно в 80 % всех случаев этого заболевания [34, 35]. Бессимптомное течение и медленное прогрессирование позволяют опухоли оставаться незамеченной при рутинных обследованиях, а ее обнаружение связано со значительным увеличением в размерах и появлением отдаленных метастазов [36–38].

Ожидается, что поиск более эффективных диагностических и прогностических молекулярных маркеров ПКР позволит получать результат диагностики в более ранние сроки, то есть ближе к начальной точке заболевания, а также послужит триггером в разработке методов персонализированной терапии рака почки [39–40]. На роль таких маркеров подходят циркулирующие молекулы различных типов некодирующих РНК, например, миРНК, дифференциальная экспрессия которых обнаружена в различных по происхождению видах опухолей, например, молочной железы [41, 42], толстой кишки [43, 44], печени [45], легкого [46], желудка [47], щитовидной железы [48], простаты [49, 50] и яичников [51], а также при таких заболеваниях неопухолового генеза, как сахарный диабет [52], аритмогенная кардиомиопатия [53], ишемическая болезнь сердца [54] и др. Подобные биомаркеры были открыты также и для ПКР, о чем пойдет речь ниже.

3. ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ МИРНК В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

Выявление опухолеспецифических циркулирующих миРНК в плазме крови и других биологических жидкостях организма помогает не только обнаруживать наличие новообразований на раннем этапе, но также оценивать статус поздних опухо-

лей, указывать на их возможный рецидив и нести информацию о чувствительности к лекарствам [42, 55, 56]. Преимуществом подобной «жидкой биопсии» является исключение инвазивных процедур и возможность многократного забора материала для отслеживания динамики количества и статуса опухолевых клеток [57–59]. Очевидная легкость получения материала для анализа повысила интерес к изучению циркулирующих в нем миРНК и привела к появлению достаточного количества потенциальных кандидатов на роль диагностических маркеров ПКР, как в качестве единичных молекул, так и в виде сигнатур экспрессии миРНК — комбинаций нескольких коэкспрессирующихся миРНК, чья диагностическая чувствительность и специфичность выше, чем у каждой молекулы в отдельности [60–63]. Появляется все больше убедительных данных, что миРНК служат надежными диагностическими маркерами и стабильны в биологических жидкостях организма [64].

МИРНК В МОЧЕ

Одним из наиболее доступных биологических материалов, значимых для диагностики состояния почки, является моча. Наблюдая за пациентами с ПКР после нефрэктомии, Petrozza и коллеги (2017 г.) обнаружили значительное снижение уровня miR-210 в моче пациентов, в то время как miR-21 и miR-221 не показали существенных изменений [65]. В последующих экспериментах авторы снова подтвердили это в образцах мочи из двух более крупных когорт, что подчеркнуло диагностические и прогностические эффекты miR-210 для светлоклеточного рака почки [66]. Другая группа исследователей с помощью RT-PCR показала, что уровень экспрессии miR-210 в моче у пациентов с ПКР был выше, чем в контрольной группе. При этом через неделю после нефрэктомии уровень miR-210 в моче значительно снижался [67].

В работе Di Meo и соавторов (2020 г.) были проанализированы 754 миРНК в образцах мочи больных с онкоцитомой почки (часто встречающаяся доброкачественная опухоль с положительным прогнозом) и светлоклеточным раком почки на ранней стадии. В моче были идентифицированы миРНК, которые позволяют дифференцировать светлоклеточный ПКР и онкоцитому почки. Наиболее выраженную дифференциальную экспрессию на ранних стадиях ПКР продемонстрировала miR-432. Также в моче была идентифицирована miR-328, уровни экспрессии которой значимо отличались при прогрессирующем и непрогрессирующем светлоклеточном ПКР. Причем эта миРНК оказа-

лась единственной, показавшей подобный дифференциальный экспрессионный паттерн. Кроме того, miR-328 можно отнести и к прогностическим маркерам, поскольку уровень ее экспрессии тесно коррелировал с общей выживаемостью при светлоклеточном ПКР [68].

МИРНК В КРОВИ

Кроме мочи, доступным источником ассоциированных с ПКР циркулирующих миРНК являются плазма и сыворотка крови. Поиск и оценка новых биомаркеров для диагностики рака и других заболеваний на основе миРНК были предприняты еще в середине 2000-х годов [69]. За прошедшие два десятилетия были накоплены большие массивы данных по дифференциальной экспрессии циркулирующих миРНК, в том числе в крови больных ПКР [70]. Определенная сложность оценки экспрессии миРНК в крови связана с результатами некоторых исследований, показавших, что концентрации циркулирующих миРНК в образцах сыворотки и плазмы от одного и того же человека сильно различаются. Это может привести к появлению полярных вариантов интерпретации биологических ролей миРНК, в зависимости от исследуемого материала (сыворотка или плазма) [71].

Исследования одновременно большого количества миРНК в плазме и сыворотке иногда показывают обескураживающие результаты. Так, в крупномасштабном исследовании Chanudet и соавторов (2017 г.) по профилированию 754 типов циркулирующих миРНК в образцах плазмы от 94 пациентов с ПКР и 100 здоровых лиц был проведен анализ, учитывающий такие факторы риска, как возраст, пол, артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет, курение табака и употребление алкоголя. Результаты показали, что профили циркулирующей миРНК тесно коррелируют со стадией заболевания. При этом только уровни экспрессии miR-150 были ассоциированы с выживаемостью, специфичной для ПКР. По мнению исследователей, уровни циркулирующих в плазме других миРНК недостаточно надежны для использования их в качестве маркеров раннего обнаружения ПКР. Некоторые из циркулирующих миРНК в большей степени связаны с прогрессированием рака почки, поэтому они более перспективны для уточнения прогноза заболевания, чем для ранней диагностики ПКР [72].

В другом исследовании, проведенном Lou и коллегами (2017 г.), были изучены 1 523 человеческие миРНК, выделенные из образцов плазмы 5 пациентов с ПКР, полученных до и после оперативного ле-

чения. Несмотря на внушительное количество анализов, в предоперационном периоде по сравнению с послеоперационным периодом было обнаружено только 9 миРНК с повышенной экспрессией и 3 — с пониженной. При этом более жесткий отбор оставил из этого списка только miR-144-3p, экспрессия которой была значимо повышена в образцах ПКР, в сравнении с нормальным контролем. Достоверность выбора miR-144-3p была впоследствии доказана на материале, полученном от 106 пациентов с ПКР, и 123 контрольных образцах от здоровых доноров [73].

Тем не менее, другие источники утверждают, что анализ экспрессии миРНК в плазме/сыворотке крови является достаточно информативным и специфичным, а его результаты могут быть приняты во внимание при оценке статуса ПКР. Так, например, Huang и соавторы (2020 г.) выявили дифференциальную экспрессию miR-20b, miR-30a и miR-196a в сыворотке пациентов с ПКР и доказали их превосходные диагностические возможности. Результаты исследования данной научной группы показали, что эти три миРНК играют онкосупрессирующую роль *in vivo* [74].

МИРНК В ЭКЗОСОМАХ

Особняком стоит изучение экзосомальных миРНК. Формально они, как и «бесклеточная» свободная миРНК, относятся к циркулирующим в биологических жидкостях молекулам. Основное отличие заключается в инкапсуляции миРНК внутри циркулирующих экзосом и, соответственно, методах лабораторной пробоподготовки, а также в продолжительности их существования в биологических средах [75]. Упакованные миРНК лучше защищены от действия РНКаз, а благодаря специфичным белковым молекулам и рецепторам на поверхности экзосомальной мембраны они обладают и выраженной адресностью доставки [76]. Поэтому закономерно предположить, что имеются различия в измеренных уровнях экспрессии одной и той же миРНК, полученной из плазмы и выделенной из экзосом.

Несмотря на более сложный метод выделения, экзосомальные миРНК являются популярным объектом для исследователей, поскольку они, вероятно, играют решающую роль в коммуникации между опухолью и окружающими тканями, участвуют в подготовке метастатических опухолевых ниш, что может быть связано с метастатическим потенциалом опухоли [77, 78].

Butz Н. и соавторы (2016 г.), анализируя экзосомы 46 образцов мочи, обнаружили, что уровень

экспрессии miR-126-3p был значительно снижен у 28 пациентов с ПКР по сравнению с 18 здоровыми участниками. Результаты ROC-анализа у других 138 участников (81 пациент с ПКР, 24 — с доброкачественной опухолью почки и 33 здоровых участника) показали, что парные комбинации miR-126, miR-34b, miR-150, miR-449a и miR-486 имели более высокую диагностическую значимость по сравнению с единичными молекулами. Таким образом, эти miРНК могут рассматриваться в качестве потенциальных диагностических биомаркеров при светлоклеточном ПКР [79].

Повышенное содержание циркулирующих экзосомальных miR-210 и miR-1233 в крови больных ПКР было впервые обнаружено в исследовании Zhang W. и коллег (2018 г.). Установлено, что уровень экспрессии miR-210 и miR-1233 повышался при ПКР независимо от клинической стадии и оставался стабильным в сыворотке [54].

Интересно, что исследование экзосомальных miРНК нашло свое применение и в экспериментах *in vitro*. В своей работе Crensil V. C. и соавторы (2018 г.) показали, что уровень экспрессии miR-205 значительно снижен в клетках линии 786-O (почечно-клеточная аденокарцинома) по сравнению с клетками НК-2 (клетки проксимальных канальцев нормальной почки), и эта дифференциальная экспрессия коррелировала с экспрессией экзосомальной miR-205 в клеточном супернатанте. Таким образом, показано, что с помощью определения экзосомальной miR-205 можно уверенно различать раковые клетки 786-O и нормальные НК-2 [80].

К сожалению, серьезным ограничением использования циркулирующих miРНК для диагностики является то, что концентрации опухолевых miРНК в свободной и экзосомальной фракциях в одной и той же биологической жидкости организма не всегда одинаковы. Кроме того, низкая экспрессия некоторых miРНК находится на грани чувствительности современных методов, разрешение которых не позволяет выделить и проанализировать малые количества молекул в высокой степени разведения. Это может вносить серьезные ошибки в интерпретацию результатов исследований. Поэтому подбор методов выделения miРНК в каждом случае является предметом выбора на усмотрение исследователя [81].

Так, в двух исследованиях показали, что экспрессия miR-625 в опухолевой ткани при ПКР была значительно выше, чем в нормальной ткани почки. При этом паттерны дифференциальной экспрессии в сыворотке оказались противоположными, что связали с возможной селективной секрецией miR-625 из опухолевых клеток в кровь [82, 83].

Поскольку единственным источником miРНК является клетка, то для более точной оценки *статуса* опухолевой ткани необходимо изучение именно тканевой экспрессии. С другой стороны, сложность доступа к материалу и невозможность его получения в динамике превращают изучение тканевых miРНК в отдельный метод исследования.

МИРНК В ТКАНЯХ

Изучение тканевой экспрессии miРНК хоть и не относится к методам раннего обнаружения и диагностики опухолей, но именно эти данные лучше всего отвечают на вопросы, связанные с прогрессированием, метастазированием, резистентностью опухоли к химиотерапии, прогнозом течения заболевания и выживаемостью пациентов.

Tang K. и Xu H. (2015 г.), используя различные современные алгоритмы прогнозирования и метаанализа на основе 29 исследований, идентифицировали статистически значимую сигнатуру тканевой экспрессии двух активируемых и трех даунрегулируемых miРНК (miR-21, miR-210 и miR-141, miR-200c, miR-429 соответственно). Эти дифференциально экспрессирующиеся miРНК проявляли схожие паттерны с данными других исследований, посвященных ПКР [84]. Три miРНК, проявляющие пониженную экспрессию, а именно: miR-141, miR-200c и miR-429, относятся к кластеру семейства miR-200, которое играет важную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе опухоли. В то же время повышенная экспрессия miR-21 связана с плохой выживаемостью пациентов с ПКР [85, 86].

Cheng и коллеги проанализировали 126 исследований тканевой экспрессии miРНК и 10 исследований циркулирующих miРНК. Как минимум в 50 статьях, вышедших по итогам этих изысканий, были описаны биомаркеры ПКР на основе miРНК, что в конечном счете позволило выявить 118 дифференциально экспрессирующихся miРНК в опухолевой ткани при ПКР, по сравнению с соседними нормальными тканями, включая 48 miРНК с повышенным уровнем экспрессии и 70 miРНК с пониженной регуляцией в тканях ПКР. Корреляция между miРНК и прогнозом пациентов с ПКР была проанализирована в 24 статьях, показавших связь 28 miРНК с выживаемостью. Среди них уровни экспрессии 16 и 12 miРНК были, соответственно, связаны с благоприятным и неблагоприятным прогнозами. Некоторые из них идентифицированы как потенциальные прогностические биомаркеры ПКР сразу в нескольких исследованиях. Изменения экспрессии членов этой группы генов в тканях ПКР

были ассоциированы с пролиферацией, инвазией, апоптозом, метастазированием и миграцией. Эти миРНК могут служить указателями степени злокачественности и стадии опухоли, времени ожидания рецидива, периода выживания пациента, а также рассматриваться в качестве потенциальных терапевтических мишеней [87]. Интересно, что связь с метастазированием выявили только у двух миРНК — пониженный уровень miR-30a и повышенный уровень miR-122 [61, 88].

Отобранные в метаанализе 13 циркулирующих миРНК из 10 исследований рассматривались в ка-

честве диагностических (miR-210, miR-1233, miR-508, miR-885, miR-34a, miR-141, miR-144, miR-210), прогностических (miR-122, miR-206, miR-150, miR-224) и диагностически-прогностических (miR-625) биомаркеров [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Попытки использовать микроРНК в качестве чувствительных и специфичных биомаркеров делятся более двух десятилетий. Но, несмотря на это, метод так и не стал рутинным в клиниче-

Таблица 1. Потенциальные миРНК-биомаркеры ПКР (с указанием литературных источников)

Источник миРНК	Повышение экспрессии миРНК	Понижение экспрессии миРНК
Моча	miR-15 ^[35] miR-210 ^[67] miR-432 ^[68]	miR-328 ^[68]
Кровь (плазма/сыворотка)	miR-21 ^[89] miR-106a ^[89] miR-122 ^[90] miR-144 ^[73] miR-885 ^[91] miR-196a ^[74] miR-206 ^[90] miR-208a ^[111]	miR-20 ^[74] miR-30a ^[74] miR-122 ^[90] miR-150 ^[72] miR-196a ^[74] miR-206 ^[90] miR-483 ^[92] miR-508 ^[91] miR-625 ^[93] miR-765 ^[94]
Кровь (экзосомы)	miR-34b ^[79] miR-19b ^[96] miR-149 ^[97] miR-150 ^[79] miR-210 ^[64] miR-424 ^[98] miR-1233 ^[54]	miR-30c ^[95] miR-92a ^[97] miR-126 ^[79] miR-205 ^[80] miR-449a ^[79] miR-486 ^[99]
Ткани (свежие, замороженные, фиксированные в формалине и проведенные в парафине)	miR-9 ^[100] miR-21 ^[62] miR-122 ^[103] miR-141 ^[104] miR-145 ^[105] miR-154 ^[107] miR-155 ^[101] miR-183 ^[101] miR-210 ^[66] miR-221 ^[110] miR-224 ^[104] miR-885 ^[91]	miR-21 ^[101] miR-28 ^[102] miR-30a ^[61] miR-30c ^[95] miR-126 ^[106] miR-141 ^[101] miR-155 ^[108] miR-185 ^[109] miR-200b ^[101]

Примечание: Жирным шрифтом выделены миРНК, показывающие амбивалентные паттерны экспрессии по данным из различных публикаций.

ской лабораторной диагностике. Проведенные в последние два десятилетия исследования выявили десятки миРНК с характеристиками потенциальных биомаркеров. Однако их скрининг с целью определения наибольшей клинической ценности до сих пор остается нерешенной задачей.

Использование миРНК в качестве биомаркеров неплохо зарекомендовало себя в научных экспериментах на клеточных культурах *in vitro*. Особенно это касается экзосомальных микроРНК, убедительно иллюстрирующих надежность и специфичность для дискриминации клеточных типов.

К сожалению, не все так просто в плане диагностики в живых биологических системах. В связи с многочисленностью генов-мишеней миРНК и крайне сложной многоплановостью биогенеза и его регуляции, а также индивидуальными особенностями каждого организма, точность использования единичной аномально-экспрессирующей миРНК в качестве «волшебного» биомаркера ограничена. Стратегически более важен поиск характерных экспрессионных сигнатур и создание диагностических панелей миРНК, специфичных для конкретного типа патологии (в частности, опухолей почки), а также комбинированное использование с ними других диагностических методов, позволяющих повысить точность постановки диагноза.

Не секрет, что в различных типах опухолей миРНК могут играть противоположную роль, и это вполне объяснимо. Но более всего настораживают существующие различия в паттернах экспрессии миРНК между опухолевой тканью, экзосомами и биологическими жидкостями одного и того же типа рака (табл. 1).

Сомнения в диагностической значимости миРНК в плазме не являются редкостью. Chanudet E. и соавторы (2017 г.) ранее пришли к аналогичным выводам, поскольку их результаты не подтвердили возможность использования миРНК плазмы в качестве маркеров раннего обнаружения при светлоклеточном ПКР. Они доказывают, что циркулирующие миРНК больше связаны с прогрессированием рака почки, а их экспрессионные сигнатуры относятся к поздним стадиям заболевания, хотя не отрицается, что это может способствовать мониторингу заболевания [72].

Имеющая место разница в оценке значимости и достоверности данных, вероятно, также основана на различиях в лабораторных методах пробоподготовки, в дизайне экспериментов, подходах к расчетам, биоинформационной обработке результатов и отсутствии общего золотого стандарта для подобных исследований.

Разумеется, в области исследований миРНК еще предстоит решить некоторые дополнительные

проблемы, например, понять, существует ли единоеобразие экспрессии миРНК у пациентов из разных регионов и этнических групп. В перспективе главными целями исследований являются поиск надежных диагностических и прогностических миРНК-биомаркеров рака почки и разработка терапевтических препаратов на основе таргетных микроРНК.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа поддержана ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. / The work was supported by the Almazov National Medical Research Centre.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cheburkin YuV, Knyazeva TG, Peter S, et al. Molecular Portrait of Human Kidney Carcinomas: The cDNA Microarray Profiling of Kinases and Phosphatases Involved in the Cell Signaling Control. *Molecular Biology*. 2002; 36(3): 376–384. In Russian [Чебуркин Ю.В., Князева Т.Г., Петер Ш. и др. Молекулярный портрет карцином почки человека, полученный на основе экспрессии протеин-тирозин-киназ и тирозин-фосфатаз, контролирующей передачу регуляторных сигналов в клетках. *Молекулярная биология*. 2002; 36(3): 480–490]. DOI: 10.1023/A:1016059313254.
2. Knyazev YuP, Cheburkin YuV, Spikermann K, et al. The cDNA Microarray Profiling of Protein Kinases and Phosphatases: Molecular Portrait of Human Prostate Carcinomas. *Molecular Biology*. 2003; 37(1): 89–101. In Russian [Князев Ю.П., Чебуркин Ю.В., Спикерманн К. и др. Профили экспрессии протеинкиназ и фосфатаз, полученные с помощью упорядоченных наборов кДНК (cDNA Arrays): молекулярный портрет рака предстательной железы. *Молекулярная биология*. 2003; 37(1): 97–111]. DOI: 10.1023/A:1022341015018.
3. Tran DH, Satou K, Ho TB. Finding microRNA regulatory modules in human genome using rule induction. *BMC Bioinformatics*. 2008; 12:9 (Suppl 12):S5. DOI: 10.1186/1471-2105-9-S12-S5.
4. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003; 9:669–676. DOI: 10.1038/nm0603-669.
5. Rodriguez A, Griffiths-Jones S, Ashurst JL, et al. Identification of mammalian microRNA host genes and transcription units. *Genome Res*. 2004; 14: 1902–1910. DOI: 10.1101/gr.2722704.

6. Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018; 173: 20–51. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.006.
7. Gebert LFR, MacRae IJ. Regulation of microRNA function in animals. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019; 20: 21–37. DOI: 10.1038/s41580-018-0045-7.
8. Bortoletto AS and Parchem RJ. KRAS Hijacks the miRNA Regulatory Pathway in Cancer. *Cancer Research*. 2023; 83(10): 1563–1572. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-23-0296.
9. Matsuyama H, Suzuki HI. Systems and Synthetic microRNA Biology: From Biogenesis to Disease Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 21(1):132. DOI: 10.3390/ijms21010132.
10. Komatsu S, Kitai H, Suzuki HI. Network regulation of microRNA biogenesis and target interaction. *Cells*. 2023; 12(2): 306. DOI: 10.3390/cells12020306.
11. Corcoran DL, Pandit KV, Gordon B, et al. Features of mammalian microRNA promoters emerge from polymerase II chromatin immunoprecipitation data. *PLoS One*. 2009; 4(4): e5279. DOI: 10.1371/journal.pone.0005279.
12. Vorozheykin PS, Titov II. Erratum to: How animal miRNAs structure influences their biogenesis. *Russian Journal of Genetics*. 2020; 56: 1012–1024. DOI: 10.1134/S1022795420220019.
13. Veryaskina YA, Titov SE, Kovynev IB, et al. MicroRNAs in the Myelodysplastic Syndrome. *Acta Naturae*. 2021; 13(2): 4–15. In Russian [Веряскина Ю.А., Титов С.Е., Ковынев И.Б. и др. МикроРНК при миелодиспластическом синдроме. *Acta Naturae*. 2021; 13(2): 4–15]. DOI: 10.32607/actanaturae.11209.
14. Lee Y, Kim M, Han J, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J*. 2004; 23: 4051–4060. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600385.
15. Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2006; 13: 1097–1101. DOI: 10.1038/nsmb1167.
16. Saini HK, Griffiths-Jones S, Enright AJ. Genomic analysis of human microRNA transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007; 104(45): 17719–17724. DOI: 10.1073/pnas.0703890104.
17. Suzuki HI, Young RA, Sharp PA. Super-enhancer-mediated RNA processing revealed by integrative microRNA network analysis. *Cell*. 2017; 168(6): 1000–1014. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.015.
18. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, et al. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front. Endocrinol.* 2018; 9(402): 1–12. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402.
19. Starega-Roslan J, Galka-Marciniak P, Krzyzosiak WJ. Nucleotide sequence of miRNA precursor contributes to cleavage site selection by Dicer. *Nucleic acids research*. 2015; 43(22): 10939–10951. DOI: 10.1093/nar/gkv968.
20. Butkyte S, Ciupas L, Jakubauskiene E, et al. Splicing-dependent expression of microRNAs of mirtron origin in human digestive and excretory system cancer cells. *Clinical epigenetics*. 2016; 8(1): 1–11. DOI: 10.1186/s13148-016-0200-y.
21. Yi R, Qin Y, Macara IG, et al. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Genes & development*. 2003; 17(24): 3011–3016. DOI: 10.1101/gad.1158803.
22. Lund E, Guttinger S, Calado A, et al. Nuclear export of microRNA precursors. *Science*; 2004; 303(5654): 95–98. DOI: 10.1126/science.1090599.
23. Wang X, Xu X, Ma Z, et al. Dynamic mechanisms for pre-miRNA binding and export by Exportin-5. *RNA*. 2011; 17(8): 1511–1528. DOI: 10.1261/rna.2732611.
24. Melo SA, Moutinho C, Ropero S, et al. A genetic defect in exportin-5 traps precursor microRNAs in the nucleus of cancer cells. *Cancer cell*. 2010; 18(4): 303–315. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.09.007.
25. Chendrimada TP, Gregory RI, Kumaraswamy E, et al. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing. *Nature*. 2005; 436: 740–4. DOI: 10.1038/nature03868.
26. Kok KH, Ng MH, Ching YP, et al. Human TRBP and PACT directly interact with each other and associate with dicer to facilitate the production of small interfering RNA. *J Biol Chem*. 2007; 282: 17649–57. DOI: 10.1074/jbc.M611768200.
27. Kwak PB, Iwasaki S, Tomari Y. The microRNA pathway and cancer. *Cancer science*. 2010; 101(11): 2309–2315. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01683.x.
28. MacFarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: biogenesis, function and role in cancer. *Current genomics*. 2010; 11(7): 537–561. DOI: 10.2174/138920210793175895.
29. Mückstein U, Tafer H, Hackermüller J, et al. Thermodynamics of RNA–RNA binding. *Bioinformatics*. 2006; 22(10): 1177–1182. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl024.
30. Deng Y, Wang CC, Choy KW, et al. Therapeutic potentials of gene silencing by RNA interference: principles, challenges, and new strategies. *Gene*. 2014; 538(2): 217–227. DOI: 10.1016/j.gene.2013.12.019.
31. Gu S, Kay MA. How do miRNAs mediate translational repression? *Silence*. 2010; 1(11): 1–5. DOI: 10.1186/1758-907X-1-11.
32. Wilczynska A, Bushell M. The complexity of miRNA-mediated repression. *Cell Death & Differentiation*. 2015; 22(1): 22–33. DOI: 10.1038/cdd.2014.112.
33. Suzuki HI, Yamagata K, Sugimoto K, et al. Modulation of microRNA processing by p53. *Nature*. 2009; 460(7254): 529–533. DOI: 10.1038/nature08199.
34. Liang B, Zhao J, Wang X. A three-microRNA signature as a diagnostic and prognostic marker in clear cell renal cancer: An In Silico analysis. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0180660. DOI: 10.1371/journal.pone.0180660.

35. Mytsyk Y, Dosenko V, Borys Y, et al. MicroRNA-15a expression measured in urine samples as a potential biomarker of renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*. 2018; 50(5): 851–859. DOI: 10.1007/s11255-018-1841-x.
36. Nofech-Mozes R, Khella HWZ, Scorilas A, et al. MicroRNA-194 is a Marker for Good Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Med*. 2016; 5(4): 656–664. DOI: 10.1002/cam4.631.
37. Quan J, Pan X, Li Y, et al. MiR-23a-3p acts as an oncogene and potential prognostic biomarker by targeting PNR2 in RCC. *BioMed Pharmacother*. 2019; 110: 656–666. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.065.
38. Cao J, Liu J, Xu R, et al. MicroRNA-21 stimulates epithelial-to-mesenchymal transition and tumorigenesis in clear cell renal cells. *Mol Med Rep*. 2016; 13(1): 75–82. DOI: 10.3892/mmr.2015.4568.
39. Ching T, Zhu X, Garmire LX. Cox-nnet: an artificial neural network method for prognosis prediction of high-throughput omics data. *PLoS Comput Biol*. 2018; 14(4): e1006076. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006076.
40. Ge YZ, Xu LW, Zhou CC, et al. A BAP1 Mutation-specific MicroRNA Signature Predicts Clinical Outcomes in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Patients with Wild-type BAP1. *Int J Cancer*. 2017; 8(13): 2643–52. DOI: 10.7150/jca.20234.
41. Heneghan HM, Miller N, Lowery AJ, et al. Circulating microRNAs as novel minimally invasive biomarkers for breast cancer. *Ann Surg*. 2010; 251(3): 499–505. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181cc939f.
42. Hamam R, Hamam D, Alsaleh KA, et al. Circulating microRNAs in breast cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers. *Cell Death Dis*. 2017; 8(9): e3045. DOI: 10.1038/cddis.2017.440.
43. Cheng H, Zhang L, Cogdell DE, et al. Circulating plasma MiR-141 is a novel biomarker for metastatic colon cancer and predicts poor prognosis. *PLoS One*. 2011; 6(3), e17745. DOI: 10.1371/journal.pone.0017745.
44. Imaoka H, Toiyama Y, Fujikawa H, et al. Circulating microRNA-1290 as a novel diagnostic and prognostic biomarker in human colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016; 27(10): 1879–86. DOI: 10.1093/annonc/mdw279.
45. Ahmed EK, Fahmy SA, Effat H, et al. Circulating MiR-210 and MiR-1246 as Potential Biomarkers for Differentiating Hepatocellular Carcinoma from Metastatic Tumors in the Liver. *J Med Biochem*. 2019; 38(2): 109–17. DOI: 10.2478/jomb-2018-0010.
46. Renesto P, Balloy V, Vargaftig BB, et al. Interference of anti-inflammatory and anti-asthmatic drugs with neutrophil-mediated platelet activation: singularity of azelastine. *Br J Pharmacol*. 1991; 103(2): 1435–40. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb09807.x.
47. Li L, Wang X, Li W, et al. miR-21 modulates prostaglandin signaling and promotes gastric tumorigenesis by targeting 15-PGDH. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 495(1): 928–34. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.137.
48. Samsonov RB, Cheburkin YuV, Smirnova AV, et al. Analysis of circulation exosomes — a new method for early and differential diagnosis of pancreatic cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2017; 16(s1): 69–70. In Russian [Самсонов Р.Б., Чебуркин Ю.В., Смирнова А.В. и др. Анализ циркулирующих экзосом — новый метод ранней и дифференциальной диагностики рака поджелудочной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017; 16(s1):69–70].
49. Agaoglu FY, Kovancilar M, Dizdar Y, et al. Investigation of miR-21, miR-141, and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer. *Tumor Biol*. 2011; 32(3): 583–588. DOI: 10.1007/s13277-011-0154-9.
50. Mohammadi Torbati P, Asadi F, Fard-Esfahani P. Circulating miR-20a and miR-26a as Biomarkers in Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019; 20(5): 1453–6. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.5.1453.
51. Nakamura K, Sawada K, Yoshimura A, et al. Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in ovarian cancer. *Mol Cancer*. 2016; 15(1): 48. DOI: 10.1186/s12943-016-0536-0.
52. Petrova TA, Kondratov KA, Fedorov AV, et al. Changes in circulating microRNA levels during pathogenesis of genetically determined maturity onset diabetes of the young. *Translational Medicine*. 2016; 3(6): 15–20. In Russian [Петрова Т.А., Кондратов К.А., Федоров А.В. и др. Изменение уровней циркулирующих микроРНК при патогенезе генетически обусловленного сахарного диабета взрослых у молодых. *Трансляционная медицина*. 2016; 3(6): 15–20]. DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-6-15-20.
53. Khudiakov AA, Smolina NA, Perepelina KI, et al. Extracellular microRNA and mitochondrial DNA as potential biomarkers of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Biochemistry (Moscow)*. 2019; 84(3): 272–282. In Russian [Худяков А.А., Смолина Н.А., Перепелина К.И. и др. Внеклеточные микроРНК и митохондриальная ДНК как потенциальные биомаркеры аритмогенной кардиомиопатии. *Биохимия*. 2019; 84(3), 392–403]. DOI: 10.1134/S0320972519030096.
54. Polyakova EA, Zaraiskii MI, Mikhaylov EN, et al. Association of myocardial and serum miRNA expression patterns with the presence and extent of coronary artery disease: A cross-sectional study. *Int J Cardiol*. 2021; 322: 9–15. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.08.043.
55. Zhu W, Liu M, Fan Y, et al. Dynamics of circulating microRNAs as a novel indicator of clinical response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Cancer Med*. 2018; 7(9): 4420–33. DOI: 10.1002/cam4.1723.
56. Papadaki C, Stratigos M, Markakis G, et al. Circulating microRNAs in the early prediction of disease

- recurrence in primary breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2018; 20(1): 72. DOI: 10.1186/s13058-018-1001-3.
57. Heitzer E, Haque IS, Roberts CES, et al. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet.* 2019; 20(2): 71–88. DOI: 10.1038/s41576-018-0071-5.
58. Ye Q, Ling S, Zheng S, et al. Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol Cancer.* 2019; 18(1): 114. DOI: 10.1186/s12943-019-1043-x.
59. Samsonov RB, Burdakov VS, Shtam TA, et al. Analysis of a miRNA set (miR-21, -181a, and -146a) as a method of differential diagnosis of thyroid nodules. *Head and Neck Tumors (HNT).* 2017; 7(2): 16–24. In Russian [Самсонов Р.Б., Бурдаков В.С., Штам Т.А. и др. Метод дифференциальной диагностики узловых заболеваний щитовидной железы: анализ комбинации микроРНК (миРНК-21, -181а и -146а). *Опухоли головы и шеи.* 2017; 7(2): 16–24]. DOI: 10.17650/2222-1468-2017-7-2-16-24.
60. Iwamoto H, Kanda Y, Sejima T, et al. Serum miR-210 as a potential biomarker of early clear cell renal cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2014; 44(1): 53–58. DOI: 10.3892/ijo.2013.2169.
61. Bo HQ, Ma X, Zhang X, et al. Down-Regulated miR-30a in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Correlated with Tumor Hematogenous Metastasis by Targeting Angiogenesis-Specific DLL4. *PLoS One.* 2013; 8(6): e67294. DOI: 10.1371/journal.pone.0067294.
62. Szabo Z, Szegedi K, Gombos K, et al. Expression of miRNA-21 and miRNA-221 in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and their possible role in the development of ccRCC. *Urol Oncol.* 2016; 34(12): 533.e21–533.e27. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.06.011.
63. Wu X, Weng L, Li X, et al. Identification of a 4-microRNA signature for clear cell renal cell carcinoma metastasis and prognosis. *PLoS One.* 2012; 7(5): e35661. DOI: 10.1371/journal.pone.0035661.
64. Wang X, Wang T, Chen C, et al. Serum exosomal miR-210 as a potential biomarker for clear cell renal cell carcinoma. *J Cell Biochem.* 2019; 120(2): 1492–1502. DOI: 10.1002/jcb.27347.
65. Petrozza V, Pastore AL, Palleschi G, et al. Secreted miR-210-3p as non-invasive biomarker in clear cell renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017; 8(41): 69551–69558. DOI: 10.18632/oncotarget.18449.
66. Petrozza V, Costantini M, Tito C, et al. Emerging role of secreted miR-210-3p as potential biomarker for clear cell renal cell carcinoma metastasis. *Cancer Biomark.* 2020; 27(2): 181–188. DOI: 10.3233/CBM-190242.
67. Li G, Zhao A, Peoch M, et al. Detection of urinary cell-free miR-210 as a potential tool of liquid biopsy for clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2017; 35(5): 294–299. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.12.007.
68. Di Meo A, Brown MD, Finelli A, et al. Prognostic urinary miRNAs for the assessment of small renal masses. *Clin Biochem.* 2020; 75: 15–22. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2019.10.002.
69. Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008; 18(10): 997–1006. DOI: 10.1038/cr.2008.282.
70. Shi L, Wang M, Li H, et al. MicroRNAs in Body Fluids: A More Promising Biomarker for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2021; 13: 7663–7675. DOI: 10.2147/CMAR.S330881.
71. Wang K, Yuan Y, Cho JH, et al. Comparing the MicroRNA spectrum between serum and plasma. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41561. DOI: 10.1371/journal.pone.0041561.
72. Chanudet E, Wozniak MB, Bouaoun L, et al. Large-scale genome-wide screening of circulating microRNAs in clear cell renal cell carcinoma reveals specific signatures in late-stage disease. *Int J Cancer.* 2017; 141(9): 1730–1740. DOI: 10.1002/ijc.30845.
73. Lou N, Ruan AM, Qiu B, et al. miR-144-3p as a novel plasma diagnostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2017; 35(1): 36.e7–36.e14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.07.012.
74. Huang G, Li H, Wang J, et al. Combination of tumor suppressor miR-20b-5p, miR-30a-5p, and miR-196a-5p as a serum diagnostic panel for renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2020; 216(11): 153152. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153152.
75. Shtam TA, Samsonov RA, Volnitskiy AV, et al. Isolation of extracellular micro-vesicles from cell culture medium: comparative evaluation of methods. *Biomeditsinskaya Khimiya.* 2018; 64(1): 23–30. In Russian [Штам Т.А., Самсонов Р.Б., Волницкий А.В. и др. Сравнительный анализ методов выделения внеклеточных микровезикул из культуральной среды. *Биомедицинская химия.* 2018; 64(1): 23–30]. DOI: 10.18097/PBMC20186401023.
76. Malek AV, Bershtein LM, Filatov MV, et al. Exosomal intercellular communication system and its role in the process of metastatic dissemination. *Vopr Onkol.* 2014; 60(4): 429–436. In Russian. [Малек А.В., Берштейн Л.М., Филатов М.В. и др. Система экзосомальных межклеточных коммуникаций и ее роль в процессе метастатической диссеминации. *Вопросы онкологии.* 2014; 60(4): 429–436]. PMID: 25552061.
77. Rana S, Malinowska K, Zöller M. Exosomal tumor microRNA modulates premetastatic organ cells. *Neoplasia.* 2013; 15(3): 281–295. DOI: 10.1593/neo.122010.
78. Yang C, Robbins PD. The roles of tumor-derived exosomes in cancer pathogenesis. *Clin Dev Immunol.* 2011; 2011: 842–849. DOI: 10.1155/2011/842849.

79. Butz H, Nofech-Mozes R, Ding Q, et al. Exosomal MicroRNAs are diagnostic biomarkers and can mediate cell-cell communication in renal cell carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2016; 2(2): 210–218. DOI: 10.1016/j.euf.2015.11.006.
80. Crentsil VC, Liu H, Sellitti DF. Comparison of exosomal microRNAs secreted by 786-O clear cell renal carcinoma cells and HK-2 proximal tubule-derived cells in culture identifies microRNA-205 as a potential biomarker of clear cell renal carcinoma. *Oncol Lett*. 2018; 16(1): 1285–1290. DOI: 10.3892/ol.2018.8751.
81. Samsonov RB, Cheburkin YuV, Shtam TA, Malek AV. Analysis of the biochemical composition of circulating exosomes is a method for the primary and differential diagnosis of oncological diseases. *Biotechnology: state and development prospects — materials of the IX International Congress*. February 20–22, 2017; Volume 1. Publisher: LLC “Russian Expo Days Group” (Moscow) [Самсонов Р.Б., Чебуркин Ю.В., Штам Т.А., Малек А.В. Анализ биохимического состава циркулирующих экзосом — метод первичной и дифференциальной диагностики онкологических заболеваний. Биотехнология: состояние и перспективы развития — материалы IX Международного Конгресса. 20–22 февраля 2017; Том 1. Издательство: ООО «Русские Экспо Дни Групп» (Москва)]. ISBN: 978-5-9909118-0-2.
82. Zhao L, Liu K, Pan X, et al. miR-625-3p promotes migration and invasion and reduces apoptosis of clear cell renal cell carcinoma. *Am J Transl Res*. 2019; 11(10): 6475–6486. PMID: 31737199.
83. Pigati L, Yaddanapudi SCS, Iyengar R, et al. Selective release of microRNA species from normal and malignant mammary epithelial cells. *PLoS One*. 2010; 5(10): e13515. DOI: 10.1371/journal.pone.0013515.
84. Tang K, Xu H. Prognostic value of meta-signature miRNAs in renal cell carcinoma: an integrated miRNA expression profiling analysis. *Sci Rep*. 2015; 5: 10272. DOI: 10.1038/srep10272.
85. Song F, Yang D, Liu B, et al. Integrated microRNA network analyses identify a poor-prognosis subtype of gastric cancer characterized by the miR-200 family. *Clin. Cancer Res*. 2014; 20(4): 878–889. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1844.
86. Dhayat SA, Mardin WA, Köhler G, et al. The microRNA-200 family-A potential diagnostic marker in hepatocellular carcinoma? *J. Surg. Oncol*. 2014; 110(4): 430–438. DOI: 10.1002/jso.23668.
87. Cheng G, Li M, Ma X, et al. Systematic analysis of microRNA biomarkers for diagnosis, prognosis, and therapy in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Front Oncol*. 2020; 10: 543817. DOI: 10.3389/fonc.2020.543817.
88. Fan Y, Ma X, Li H, et al. miR-122 promotes metastasis of clear-cell renal cell carcinoma by downregulating Dicer. *Int J Cancer*. 2017; 142(3): 547–560. DOI: 10.1002/ijc.31050.
89. Tusong H, Maolakuerban N, Guan J, et al. Functional analysis of serum microRNAs miR-21 and miR-106a in renal cell carcinoma. *Cancer Biomark*. 2017; 18(1): 79–85. DOI: 10.3233/CBM-160676.
90. Heinemann FG, Tolkach Y, Deng M, et al. Serum miR-122-5p and miR-206 expression: non-invasive prognostic biomarkers for renal cell carcinoma. *Clin Epigenetics*. 2018; 10:11. DOI: 10.1186/s13148-018-0444-9.
91. Liu S, Deng X, Zhang J. Identification of dysregulated serum miR-508-3p and miR-885-5p as potential diagnostic biomarkers of clear cell renal carcinoma. *Mol Med Rep*. 2019; 20(6): 5075–5083. DOI: 10.3892/mmr.2019.10762.
92. Wang XG, Zhu YW, Wang T, et al. MiR-483-5p downregulation contributed to cell proliferation, metastasis, and inflammation of clear cell renal cell carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2021; 37(3): 192–199. DOI: 10.1002/kjm2.12320.
93. Zhao L, Liu K, Pan X, et al. miR-625-3p promotes migration and invasion and reduces apoptosis of clear cell renal cell carcinoma. *Am J Transl Res*. 2019; 11(10):6475–6486. PMID: 31737199.
94. Xiao W, Wang C, Chen K, et al. MiR-765 functions as a tumour suppressor and eliminates lipids in clear cell renal cell carcinoma by downregulating PLP2. *EBioMedicine*. 2020; 51: 102622. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.102622.
95. Song S, Long M, Yu G, et al. Urinary exosome miR-30c-5p as a biomarker of clear cell renal cell carcinoma that inhibits progression by targeting HSPA5. *J Cell Mol Med*. 2019; 23(10): 6755–6765. DOI: 10.1111/jcmm.14553.
96. Wang L, Yang G, Zhao D, et al. CD103-positive CSC exosome promotes EMT of clear cell renal cell carcinoma: role of remote MiR-19b-3p. *Mol Cancer*. 2019; 18(1): 86. DOI: 10.1186/s12943-019-0997-z.
97. Xiao CT, Lai WJ, Zhu WA, et al. MicroRNA derived from circulating exosomes as noninvasive biomarkers for diagnosing renal cell carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2020; 13: 10765–10774. DOI: 10.2147/OTT.S271606.
98. Chen B, Duan L, Yin G, et al. Simultaneously expressed miR-424 and miR-381 synergistically suppress the proliferation and survival of renal cancer cells — Cdc2 activity is up-regulated by targeting WEE1. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(6): 825–833. DOI: 10.6061/clinics/2013(06)17.
99. He Y, Liu J, Wang Y, et al. Role of miR-486-5p in regulating renal cell carcinoma cell proliferation and apoptosis via TGF-beta-activated kinase 1. *J Cell Biochem*. 2019; 120(3): 2954–2963. DOI: 10.1002/jcb.26900.

100. Ralla B, Busch J, Florcken A, et al. miR-9-5p in nephrectomy specimens is a potential predictor of primary resistance to first-line treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(9): 321. DOI: 10.3390/cancers10090321.
101. Silva-Santos RM, Costa-Pinheiro P, Luis A, et al. MicroRNA profile: a promising ancillary tool for accurate renal cell tumour diagnosis. *Br J Cancer*. 2013; 109(10): 2646–2653. DOI: 10.1038/bjc.2013.552.
102. Hell MP, Thoma CR, Fankhauser N, et al. miR-28-5p promotes chromosomal instability in VHL-associated cancers by inhibiting Mad2 translation. *Cancer Res*. 2014; 74(9): 2432–2443. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2041.
103. Nie W, Ni D, Ma X, et al. miR 122 promotes proliferation and invasion of clear cell renal cell carcinoma by suppressing Forkhead box O3. *Int J Oncol*. 2019; 54(2): 559–571. DOI: 10.3892/ijo.2018.4636.
104. Chen X, Lou N, Ruan A, et al. miR-224/miR-141 ratio as a novel diagnostic biomarker in renal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2018; 16(2): 1666–1674. DOI: 10.3892/ol.2018.8874.
105. Liep J, Kilic E, Meyer HA, et al. Cooperative effect of miR-141-3p and miR-145-5p in the regulation of targets in clear cell renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0157801. DOI: 10.1371/journal.pone.0157801.
106. Liu W, Chen H, Wong N, et al. Pseudohypoxia induced by miR-126 deactivation promotes migration and therapeutic resistance in renal cell carcinoma. *Cancer Lett*. 2017; 394: 65–75. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.02.025.
107. Lin C, Li Z, Chen P, et al. Oncogene miR-154-5p regulates cellular function and acts as a molecular marker with poor prognosis in renal cell carcinoma. *Life Sci*. 2018; 209: 481–489. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.08.044.
108. Zhang J, Ye Y, Chang DW, et al. Global and targeted miRNA expression profiling in clear cell renal cell carcinoma tissues potentially links miR-155-5p and miR-210-3p to both tumorigenesis and recurrence. *Am J Pathol*. 2018; 188(11): 2487–2496. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.07.026.
109. Ma X, Shen D, Li H, et al. MicroRNA-185 inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis by targeting VEGFA directly in von Hippel-Lindau-inactivated clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2015; 33(4): 169 e161–111. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.01.003.
110. Lu GJ, Dong YQ, Zhang QM, et al. miRNA-221 promotes proliferation, migration and invasion by targeting TIMP2 in renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(5): 5224–5229. PMID: 26191221.
111. Fedorov AV, Minasyan SM, Kostareva AA, et al. Circulating microRNA-208a level is elevated after myocardial ischemia-reperfusion in the rat. Regional blood circulation and microcirculation. 2012; 11(2): 66–71. In Russian [Федоров А.В., Минасян С.М., Костарева А.А. и др. Повышение уровня микроРНК-208a в цельной крови после ишемии-реперфузии миокарда у крыс. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012; 11(2): 66–71]. DOI: 10.24884/1682-6655-2012-11-2-66-71.

Информация об авторах:

Бондаренко Андрей Борисович, младший научный сотрудник НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший преподаватель кафедры медицинской биологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России;

Князева Александра Романовна, лаборант-исследователь НИЛ нейрогенеза и нейродегенеративных заболеваний, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший лаборант кафедры медицинской биологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России;

Чебуркин Юрий Владимирович, к.м.н., заведующий НИЛ инфекционных патогенов и биомолекулярных наноструктур, старший научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Bondarenko Andrei B., junior research scientist, Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, Almazov National Medical Research Centre; senior lecturer of Department of Medical Biology, the Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Aleksandra R. Knyazeva, laboratory research assistant, Research Laboratory of Neurogenesis and Neurodegenerative Disorders, Almazov National Medical Research Centre; senior laboratory research assistant of Department of Medical Biology, the Saint Petersburg State Pediatric Medical University;

Chebуркин Yuri V., MD, PhD, head of Research Laboratory of Infectious Pathogens and Biomolecular Nanostructures, senior research scientist, Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616-006.441:616.9:615.277.3

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ВИЧ

Ковальская В. Ю., Фалалеева Н. А., Терехова А. Ю.,
Даниленко А. А., Богатырева Т. И.

Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба — филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Обнинск, Россия

Контактная информация:

Терехова Алена Юрьевна,
Медицинский радиологический научный
центр им. А. Ф. Цыба,
ул. Королева, д. 4, Обнинск, Калужская
область, Россия, 249036.
E-mail: aterekhova2014@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 17.07.2023
и принята к печати 14.08.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Среди злокачественных новообразований у ВИЧ-инфицированных пациентов лимфомы занимают особое место вследствие высокой заболеваемости, особенностей течения и сложностей, возникающих при диагностике и проведении противоопухолевой лекарственной терапии. Лимфома Ходжкина (ЛХ) не относится к СПИД индикаторным заболеваниям, однако риск ее развития у лиц, инфицированных ВИЧ, в 5–25 раз превышает показатели заболеваемости ЛХ в общей популяции. До применения антиретровирусной терапии (АРТ) результаты стандартной химиотерапии (ХТ) у ВИЧ-инфицированных больных ЛХ были существенно хуже, чем у ВИЧ-негативных пациентов. Одним из главных требований при лекарственном лечении пациентов этой категории является одновременное применение АРТ и химиотерапии. **Цель.** Изучить клиническую характеристику больных и результаты лечения ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции. **Материалы и методы.** В анализ вошли 24 больных ЛХ с ВИЧ-инфекцией, получавших лечение в Отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба в период с 2018 по 2022 гг. Пациентам назначалась программа терапии в соответствии с протоколом лечения ЛХ, разработанным в нашем Центре. С учетом стадии заболевания, общепринятых для больных ЛХ факторов риска, терапия проводилась по схемам ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) в количестве 4–6 циклов или BEACOPP-14 (блеомицин, вепезид, доксорубин, циклофосфан, винкристин, дакарбазин, преднизолон) — 6 циклов. Ответ на терапию оценивали в соответствии с критериями Lugano-2014. Применяли методы описательной статистики. Анализ общей выживаемости (ОВ) и беспрогрессивной выживаемости (БПВ) проводили с использованием метода Каплана–Мейера. **Результаты.** ЛХ, протекающая на фоне ВИЧ, наиболее часто представлена распространенным нодальным и экстра-

нодальным поражением в сопровождении симптомов интоксикации (В-симптомы). Использование стандартных режимов химиотерапии (ХТ) в качестве индукционной терапии ЛХ на фоне ВИЧ позволяет получить удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты лечения. В нашем исследовании полные и частичные ответы достигнуты у 94,1 %. При медиане наблюдения 12 месяцев БПВ и ОВ составили 75 % и 100 % соответственно.

Ключевые слова: ВИЧ, лекарственная противоопухолевая терапия, лимфома Ходжкина.

Для цитирования: Ковальская В.Ю., Фалалева Н.А., Терехова А.Ю., Даниленко А.А., Богатырева Т.И. Опыт лечения лимфомы Ходжкина, протекающей на фоне ВИЧ. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(5):60-73. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-60-73. EDN: BBVLLV

EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF HODGKIN'S LYMPHOMA ASSOCIATED WITH HIV

Kovalskaya V. Y., Falaleeva N. A., Terekhova A. Yu., Danilenko A. A., Bogatyreva T. I.

The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Corresponding author:

Terekhova Alena Yu.,
The Tsyb Medical Radiological Research
Center,
Korolev str., 4, Obninsk, Kaluga region,
Russia. 249036.
E-mail: aterekhova2014@yandex.ru

Received 17 July 2023; accepted 14 August 2023.

ABSTRACT

Background. Among malignant neoplasms in HIV-infected patients lymphomas occupy a special place due to the high incidence, course characteristics, and difficulties that arise during diagnosis and during antitumor drug therapy. Hodgkin's lymphoma (HL) is not an AIDS indicating disease, but the risk of its development in people infected with HIV is 5–25 times higher than the incidence of HL in the general population. Prior to the use of antiretroviral therapy, the results of standard chemotherapy in HIV-infected patients with HL were significantly worse than in HIV-negative patients. One of the main requirements for drug treatment of this group of patients is the simultaneous use of antiretroviral therapy and chemotherapy. **The aim** was to study the clinical characteristics and results of treatment of HL in the presence of HIV infection. **Materials and methods.** The analysis included 24 HL patients with HIV infection who received treatment

in the Department of Radiation and Drug Therapy of Hemoblastoses of the MRRC in the period from 2018 to 2022. Treatment program selection was in accordance with the HL treatment protocol developed at our Center. Patients received 4–6 cycles of ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine) or 6 cycles of BEACORP (bleomycin, vepesid, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine, prednisolone) chemotherapy according to the stage of the disease and the risk factors generally accepted for patients with HL. The response to therapy was assessed according to the Lugano-2014 criteria. Descriptive statistics methods were used. Overall survival and progression-free survival were analyzed using the Kaplan-Meier method.

Results. HL occurring against the background of HIV is most often represented by a widespread nodal and extranodal lesion, accompanied by symptoms of intoxication (B-symptoms). The use of standard CT regimens as induction therapy for HL in the presence of HIV makes it possible to obtain satisfactory immediate and long-term results of treatment. In our study complete and partial responses were achieved in 94.1 %. With a median follow-up of 12 months survival without progression and overall survival were 75 % and 100 % respectively.

Key words: drug anticancer therapy, HIV, Hodgkin's lymphoma.

For citation: Kovalskaya VY, Falaleeva NA, Terekhova AY, Danilenko AA, Bogatyreva TI. Experience in the treatment of Hodgkin's lymphoma associated with HIV. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(5):60-73. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-60-73. EDN: BBVLLV

Список сокращений: АРТ — антиретровирусная терапия, БПВ — беспрогрессивная выживаемость, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВЭБ — вирус Эпштейна-Барр, ЛХ — лимфома Ходжкина, ОВ — общая выживаемость, ПО — полный ответ, ХТ — химиотерапия, ЧО — частичный ответ, BCR — В-клеточный рецептор.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации продолжает возрастать количество людей, инфицированных ВИЧ. Ежегодно регистрируется более 100 тыс. новых случаев, а к 2021 г. кумулятивное число этих пациентов составило 1 122 879 человек. По сравнению с другими злокачественными новообразованиями, развивающимися у ВИЧ-инфицированных пациентов, лимфомы занимают особое место вследствие высокой заболеваемости, особенностей течения и сложностей, возникающих при диагностике и проведении противоопухолевой лекарственной терапии. В настоящее время доля лимфом среди онкологических заболеваний в группе пациентов с ВИЧ составляет 32 % [1]. Если на протяжении последних лет в результате внедрения АРТ наблюда-

ется уменьшение заболеваемости ВИЧ-ассоциированными неходжкинскими лимфомами, то частота новых случаев ЛХ на фоне ВИЧ не только не снижается, но имеет тенденцию к возрастанию [2–4]. Хотя ЛХ не относится к СПИД-индикаторным заболеваниям, тем не менее, риск ее развития у лиц, живущих с ВИЧ, в 5–25 раз превышает показатели заболеваемости ЛХ в общей популяции [5].

ЛХ, возникающая на фоне ВИЧ-инфекции, характеризуется следующими клиническими особенностями: наличием симптомов интоксикации, преобладанием смешанно-клеточного морфологического варианта, частым распространением на экстранодальные структуры, в том числе костный мозг [6], причем последнее является уникальной особенностью. Поражение костного мозга в 40–50 % случаев сопровождается развитием цитопенического синдрома, который часто бывает первым признаком заболевания [7]. Кроме того, реже наблюдается контактное распространение опухоли лимфатических узлов на соседние органы, реже встречается поражение органов средостения.

При ВИЧ-позитивной ЛХ отмечается высокая частота коинфицирования вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ). Патологическая роль ВЭБ при ЛХ

подтверждается экспрессией специфических белков этого вируса в клетках Рид-Штернберга. Предполагается, что взаимодействие между ВЭБ и ВИЧ играет в патогенезе ЛХ важную роль, способствуя иммунной дисрегуляции, развитию хронического воспаления, хронической антигенной стимуляции [8]. За счет хронической антигенной стимуляции некоторые белки, кодируемые ВИЧ, а также сам вирус стимулируют пролиферацию и активацию В-клеток. В-клеточная пролиферация создает дополнительные риски приобретения генетических изменений, следствием которых в итоге может быть злокачественная трансформация и развитие лимфомы [9]. Роль ВЭБ при ВИЧ-инфекции заключается в запуске механизма иммунной дисрегуляции и опосредовании развития злокачественного новообразования. Практически все случаи ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ, связаны с ВЭБ в фазе его латентности II типа. ВЭБ продуцирует вирусные белки, такие как ядерный антиген (EBNA-1), латентные мембранные белки (LMP-1, LMP-2 и LMP-2A), а также РНК EBERs и BARTs [9, 10]. Основными онкогенными трансформирующими белками ВЭБ являются EBNA-2 и LMP-1. По-видимому, решающую роль в развитии классической ЛХ, связанной с EBV, играет экспрессия белков LMP-1 и LMP-2A [11]. Белок LMP-1, экспрессирующийся на поверхности инфицированных клеток, вызывает образование молекул клеточной адгезии, активирует антиапоптотические белки BCL2, A20, может также имитировать активированный рецептор типа CD40, а через белки TRADD и TRAF запустить сигнальный путь NF- κ B стимуляции пролиферации В-клеток [12]. Интересно, что вирионы ВИЧ из клеток CD4⁺ содержат лиганды CD40 и CD40L, которые могут дополнять эффекты, обусловленные белком LMP-1 [13]. В свою очередь, белок LMP-2A блокирует апоптоз, имитируя передачу сигналов В-клеточного рецептора (BCR). Аналогичным образом критическую роль в предотвращении гибели клеток играет белок EBNA-2 путем усиления экспрессии каскада генов сигнального пути NOTCH. Кроме того, в большинстве случаев ЛХ ВЭБ вызывает гиперэкспрессию белка PD-L1, что приводит к эффекту иммунного ускользания, способствуя пролиферации инфицированных ВЭБ клеток Рид-Штернберга и прогрессированию опухоли [8].

До применения АРТ эффективность стандартной ХТ у ВИЧ-инфицированных больных ЛХ была существенно хуже по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами. Данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что, несмотря на более агрессивное течение, при адекватной АРТ результаты лечения ЛХ, протекающей на фоне

ВИЧ-инфекции, сопоставимы с таковыми при отсутствии ВИЧ. Одним из главных требований при проведении лекарственного лечения этой группы пациентов является одновременное использование АРТ и ХТ. Стандартные схемы лечения, такие как ABVD и Stanford V, показали в ряде исследований высокую эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов [14, 15].

Французские исследователи Besson С. и соавторы показали, что в группе больных ЛХ, сочетающейся с ВИЧ-инфекцией, были достигнуты обнадеживающие результаты 2-летней ОБ и безрецидивной выживаемости — 94 % и 89 % соответственно [6].

В другом ретроспективном клиническом исследовании оценивалась эффективность схемы ABVD в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов. Полученные результаты оказались сопоставимыми: показатели полного ответа составили 74 % и 79 %, а 5-летняя ОБ — 81 % и 88 % соответственно [16].

В свою очередь, Yotsumoto М. и соавторы сравнили результаты лечения больных ЛХ в зависимости от ВЭБ-статуса. У больных, получивших лечение по схеме ABVD (с лучевой терапией или без нее), не было обнаружено существенных различий в частоте объективного ответа, ОБ и БПВ у ВЭБ + ВИЧ-положительных и ВЭБ + ВИЧ-отрицательных пациентов [17].

Схожие результаты были получены и в небольшом американском исследовании [18]. Однако при детальном анализе, с учетом распространенности опухоли, результаты лечения у больных с III–IV и II (с наличием массивных опухолевых образований) стадиями оказались неудовлетворительными — рецидив ЛХ после лечения по программе ABVD развился у каждого 3-го пациента.

Таким образом, использование более интенсивных схем терапии в целях повышения эффективности лечения для группы ВИЧ-положительных пациентов с поздними стадиями и неблагоприятным прогнозом, преобладающими у этой категории больных, стали предметом ряда исследований в последние годы. В некоторых работах были продемонстрированы успешные результаты лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с распространенными стадиями по схеме BEACOPP [19, 15].

В немецкое исследование (Hentrich М. и др.) были включены 108 больных ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции, получавших лечение по схеме ABVD при ранних стадиях и BEACOPP для больных с поздними стадиями. В результате частота достижения полных ремиссий у пациентов с ранними благоприятными, ранними неблагоприятными и позд-

ними стадиями составила 96 %, 100 % и 86 % соответственно. В исследовании сообщалось о достижении 2-летней ОБ и безрецидивной выживаемости 90,7 % и 97 % соответственно. Авторы работы пришли к заключению, что риск-адаптированная терапия с включением схемы ВЕАСОРР для ВИЧ-положительных пациентов с поздними стадиями и неблагоприятным прогнозом не уступает по эффективности терапии больных этой же категории с отсутствием ВИЧ [15].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что стандартные режимы ХТ у больных ЛХ на фоне ВИЧ вполне безопасны и обладают приемлемой токсичностью [18].

Включение препарата брентуксимаб-ведотин в схему АВВД (АВВД-ВВ) или в схему АДВ (АДВ-ВВ) с заменой блеомицина на брентуксимаб-ведотин у пациентов с распространенными стадиями ЛХ было оценено в рандомизированном многоцентровом исследовании, показав высокую эффективность при низкой токсичности программы АДВ-ВВ по сравнению с АВВД-ВВ. К настоящему времени известны результаты первой фазы международного исследования эффективности АДВ-ВВ у ВИЧ-инфицированных больных ЛХ II–IV стадий при отсутствии сильных ингибиторов СУР3А4 (ClinicalTrials.gov ID: NCT01771107). Продемонстрирована безопасность схемы АДВ-ВВ в стандартной дозировке брентуксимаба (1,2 мг/кг). Ответ на лечение также был обнадеживающим — 83 % пациентов достигли полной ремиссии уже после 2-го цикла лекарственного лечения, при этом к концу терапии у всех была зарегистрирована полная ремиссия, а БПВ при медиане наблюдения 25 месяцев составила 100 %. Специфичные для ВИЧ проблемы для этой комбинации по сравнению с АВВД включают повышение риска развития неврологической токсичности [20].

Применение ПЭТ-КТ является важным обстоятельством, позволяющим повысить эффективность и снизить токсичность терапии. В ряде исследований сообщается об эффективности использования промежуточной ПЭТ-КТ для прогнозирования исходов у больных ЛХ. Так, в работе Okosun J. и соавторов сообщалось о 100% и 50% 2-летней БПВ в группе 23 больных ЛХ на фоне ВИЧ с ПЭТ-негативным и ПЭТ-позитивным статусом соответственно по результатам промежуточной ПЭТ-КТ. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о том, что промежуточная ПЭТ-КТ является эффективным инструментом для определения больных, нуждающихся в интенсификации терапии [21].

Тем не менее, следует помнить, что у пациентов с ВИЧ трактовка положительных результатов ПЭТ

требует учитывать необходимость в ряде случаев дифференциальной диагностики между проявлениями опухолевого процесса и инфекциями или другими неопухолевыми процессами, характерными для ВИЧ.

Лечение рецидивов ЛХ на фоне ВИЧ в эпоху АРТ проводится по тем же схемам, что и ВИЧ-негативных пациентов. Оптимальным методом лечения таких больных является высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. В ряде исследований было продемонстрировано, что результаты терапии спасения второй линии с последующей высокодозной химиотерапией с поддержкой трансплантацией стволовых клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов сопоставимы с результатами аналогичного лечения больных ЛХ с отсутствием ВИЧ [22].

Применение ингибиторов контрольных иммунных точек стало новым эффективным методом лечения больных рецидивирующей или рефрактерной ЛХ. Однако сведения о безопасности и эффективности ниволумаба и пембрулизумаба относительно ЛХ на фоне ВИЧ отсутствуют, так как пациенты с ВИЧ-инфекцией в подобные клинические исследования не включались. Научным обоснованием для использования ингибиторов контрольных иммунных точек у больных этой группы является экспрессия рецептора PD-L1. В последнее время интерес исследователей направлен также на изучение роли ВЭБ в формировании микроокружения опухоли при ЛХ на фоне ВИЧ. В ряде работ продемонстрирована роль EBV в индукции экспрессии PD-L1 у больных лимфомами на фоне иммунодефицита. В то же время и непосредственно ВИЧ вызывает опосредованную PD-1 иммуносупрессию. У пациентов с хронической ВИЧ-инфекцией CD8+ Т-клетки со временем усиливают экспрессию PD-1, что приводит к подавлению эффекторных функций CD8+ Т-клеток. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что ВЭБ и ВИЧ активируют экспрессию PD-L1, что способствует ослаблению иммунного надзора над опухолью. В настоящее время проводится клиническое исследование первой фазы, в котором оценивается безопасность комбинации ниволумаба и ипилимумаба — моноклонального антитела против CTLA-4 (NCT02408861) у пациентов с сочетанием ЛХ и ВИЧ; результаты исследования еще не опубликованы. В библиотеках публикаций найдены два сообщения с описанием успешного применения ниволумаба при рецидиве ЛХ на фоне ВИЧ [22, 23].

Сообщалось также об увеличении количества CD4+ лимфоцитов во время терапии анти-PD-1,

что подтверждает предположение о способности ниволумаба оказывать положительное влияние на иммунный дисбаланс, связанный с ВИЧ.

Цель исследования — изучить клиническую характеристику больных ЛХ на фоне ВИЧ-инфекции и оценить результаты лечения больных этой категории.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В анализ вошли 24 больных ЛХ с ВИЧ-инфекцией, получавших лечение в Отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба в период с 2018 по 2022 гг.

Обследование проводилось в объеме, предусмотренном для пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Диагноз верифицирован результатом морфологического и иммуногистохимического исследований образцов опухолевой ткани. Морфологические варианты ЛХ и иммунофенотип опухолевых клеток были определены в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2017 г. [24]. У части пациентов осуществлялось исследование экспрессии ВЭБ, которое выполняли с использованием ИГХ-метода для выявления II и III типов латентности — антител к латентному мембранному протеину ВЭБ (клон LMP1, цитоплазматическая экспрессия), и метода хромогенной *in situ* гибридизации с зондами к малым РНК EBV (EBER — Epstein-Barrvirus-encoded small RNAs) для определения всех типов латентности (ядерная реакция).

Стадирование ЛХ осуществлялось в соответствии с критериями классификации Ann-Arbor в модификации Cotswold. Перед началом лечения у каждого пациента оценивались факторы риска для определения прогностической группы. Позитронная эмиссионная томография с 2-дезоксидезокси-2-фтор-18-D-глюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), проводилась на этапах стадирования у большинства пациентов ($n = 22$), за исключением двух, которые при первичном обращении в клинику находились в тяжелом состоянии, обусловленном объемом поражения ЛХ, что требовало безотлагательного начала противоопухолевой терапии.

Пациентам назначалась программа терапии в соответствии с протоколом лечения ЛХ, разработанным в нашем Центре. С учетом стадии заболевания, общепринятых для больных ЛХ факторов риска, терапия проводилась по схемам ABVD (4–6 циклов) или BEACOPP-14 (6 циклов). В ряде случаев, при наличии тяжелого соматического статуса, сопутствующих осложнений, связанных как

с опухолевой нагрузкой, так и с ВИЧ, лечение начинали с предфазы, включавшей, как правило, 1–2 введения цитостатиков по схеме ABVD. У 5 пациентов первая линия терапии проводилась без учета факторов риска в связи с тем, что начало лечения осуществлялось в другом медицинском учреждении.

Для консолидации ремиссии при ранних стадиях ЛХ проводили лучевую терапию зон исходного поражения с подведением суммарной очаговой дозы 20 или 30 Гр в зависимости от степени регрессии опухолевых очагов, при поздних стадиях — облучение резидуальных опухолевых масс (размеры лимфатических узлов более 2,5 см) или зон исходно массивного поражения в суммарной очаговой дозе 30 Гр.

Оценка ответа на терапию проводилась в соответствии с критериями Lugano-2014 с учетом степени метаболического ответа после 2 циклов ABVD или 4 циклов BEACOPP-14, а также по завершении терапии. Полный ответ (ПО) оценивался как ПЭТ-отрицательный статус (Deauville ≤ 3) даже при сохраняющихся резидуальных массах. Частичный ответ (ЧО) констатировался при регрессии 6 наиболее крупных опухолевых очагов не менее чем на 50 % при отсутствии появления новых очагов поражения и хотя бы одного ПЭТ-положительного опухолевого очага. Прогрессированию соответствовало появление новых опухолевых очагов более 1,5 см или увеличение на 50 % суммы диаметров, по крайней мере, одного из опухолевых очагов, или увеличение на 50 % в одном измерении ранее существовавшего очага размером более 1 см, или появление новых ПЭТ-положительных опухолевых очагов (Deauville > 3) [25].

Наличие ВИЧ-инфекции было подтверждено у всех пациентов серологическим исследованием крови с использованием иммуноферментного анализа, метода иммунного блоттинга, сопровождалось определением количества копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы крови методом полимеразной цепной реакции (вирусная нагрузка) и количества CD4+ лимфоцитов в крови путем иммунофенотипирования. Информацию получали на основании сведений, предоставленных специалистами «Центр СПИД» в соответствии с данными базы эпидемиологического учета по ВИЧ-инфекции.

Для диагностики и лечения ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний до начала противоопухолевого лечения все пациенты были консультированы инфекционистом с целью определения стадии СПИД и связанных с ним заболеваний, анализа используемых схем АРТ, сопутствующей терапии, оценки эффективности применения АРТ и уровня иммунодефицита.

Противоопухолевое лечение всех больных ЛХ осуществлялось на фоне АРТ. При необходимости проводилась коррекция АРТ с учетом межлекарственных взаимодействий; изменения терапии согласовывались при совместном обсуждении с инфекционистом.

Также проводились исследования для выявления возможных сопутствующих оппортунистических инфекций.

На протяжении всего курса ХТ проводилась полноценная профилактика и тщательный мониторинг инфекционных осложнений. Сопроводительная терапия включала в себя профилактику пневмоцистной пневмонии (триметоприм/суфаметаксозол — 480 мг/сутки) в течение всего периода ХТ. Обязательным являлось назначение колоние-стимулирующих факторов Г-КСФ в стандартной дозе, через 24–48 часов после завершения каждого цикла ХТ до восстановления показателей нейтрофилов. В целях профилактики герпетической инфекции пациенты принимали в течение всего периода противоопухолевого лечения ацикловир 400–800 мг 2 раза в день или валацикловир 500 мг 2 раза в день. Профилактика инфицирования *Mycobacterium avium* проводилась при количестве CD4+ клеток < 50 кл/мкл азитромицином по 1 200 мг 1 раз в неделю. При развитии нейтропении проводилась профилактика грибковой инфекции препаратами из группы азолов в течение всего периода нейтропении, для деконтаминации кишечника назначался ципрофлоксацин, применявшийся для нормализации уровня нейтрофилов.

Для определения вирусной нагрузки ВЭБ, цитомегаловируса проводилось исследование методом ПЦР, а также мониторинг маркеров вирусных гепатитов и других возможных оппортунистических инфекций.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Для оценки выживаемости применяли метод Каплана–Майера. Данные анализировались с использованием статистического пакета SPSS 13. Для построения кривых ОБ продолжительность жизни рассчитывалась от начала терапии до смерти по любой причине. Для построения кривых БПВ рассчитывалось время от начала терапии до прогрессирования опухоли, развития рецидива или смерти от любой причины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В течение периода с 2018 по 2022 гг. в Отделении лучевой и лекарственной терапии гемоб-

ластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба лечение получили 24 больных ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ. Особенностью этой когорты больных является подавляющее преобладание лиц мужского пола (табл. 1).

Подтверждением факта поздней диагностики ЛХ у ВИЧ-пациентов с более агрессивным течением на фоне ВИЧ является преобладание распространенных стадий с неблагоприятными факторами прогноза ко времени установления диагноза: III–IV стадии были установлены в 81 %, IV стадия — в 67 % случаев. Экстранодальное поражение выявлено у 75 % больных, более 2 локализаций — у 56 %, вовлечение селезенки — у 63 %, костей/костного мозга — у 63 %, печени — у 31 % больных. МПИ \geq 3 баллов было у 85 % пациентов с III–IV стадиями ЛХ.

Период времени от выявления ВИЧ до установления диагноза ЛХ составил от 0 мес. до 20 лет (медиана — 2 года).

Ко времени установления диагноза ЛХ АРТ получали 20 человек, непосредственно перед началом химиотерапии — все пациенты. Продолжительность приема АРТ до начала химиотерапии составила от 6 дней до 7 лет (медиана — 12 мес.).

Исследование вирусной нагрузки непосредственно перед началом противоопухолевой терапии показало, что ВИЧ был подавлен (менее 50 копий/мкл) у 12 (50 %) пациентов, у 5 (19 %) — уровень РНК ВИЧ превышал 400 копий/мкл, у 7 (31 %) находился в диапазоне 50–400 копий/мкл.

К началу терапии ЛХ количество CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл не было ни у одного больного, уровень CD4+лимфоцитов до 200 клеток/мкл был у 1 (4 %) пациента, превышение уровня 500 клеток/мкл имелось у 1 (4 %) пациента. Медиана уровня CD4+ лимфоцитов составила 299 клеток/мкл.

Анализируя эти показатели, следует отметить, что к началу противоопухолевой терапии вирусная нагрузка у большинства пациентов была небольшой, 19 (80 %) больных уже получали АРТ. Таким образом, противоопухолевое лечение подавляющего количества пациентов проводилось на фоне относительно небольшого снижения уровня CD4-лимфоцитов.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что увеличение количества заболевших ЛХ на фоне ВИЧ совпадает с ростом числа CD4+ клеток на фоне приема АРТ и сопровождается синдромом восстановления иммунитета. Подтверждением этого факта служит ряд публикаций, в которых сообщалось об увеличении заболеваемости ЛХ среди ВИЧ-инфицированных пациентов в первые месяцы от начала приема АРТ. Чаще всего ко

Таблица 1. Характеристика больных ЛХ с ВИЧ

Категории	Кол-во больных	%
Все пациенты	24	100
Мужчины/женщины	22/2	92/8
Возраст, медиана (диапазон) лет	37 (24–54)	
Морфологический вариант		
лимфоидное преобладание	0	0
нодулярный склероз I типа	15	63
нодулярный склероз II типа	2	8
смешанно-клеточный	7	29
Стадия		
В/А*	17/7	69/31
I–II	5	19
III–IV	19	81
IV	16	67
Экстранодальное поражение	18	75
Поражение более 2 органов	13	56
Поражение селезенки	13	56
Число баллов МПИ ≥ 3	20/19	85
Схема химиотерапии		
ABVD	17	69
BEACOPP-14	7	31
Количество копий РНК в 1 мкл крови		
менее 50	12	50
50–400	7	31
более 400	5	19
Количество CD4+ лимфоцитов в 1мкл		
менее 100	0	0
100–200	1	4
200–350	15	63
350–500	7	29
более 500	1	4
ВЭБ в биоптатах опухоли		
кол-во исследований	9	100
обнаружен	7	72
не обнаружен	2	28

* В — наличие симптомов интоксикации. А — отсутствие симптомов интоксикации.

времени установления диагноза ЛХ определялось умеренное снижение количества CD4+ лимфоцитов (150–260 клеток/мкл) [26]. Этот факт может быть объяснен тем, что CD4+ лимфоциты необходимы для формирования микроокружения опу-

холевых клеток [26]. Цитокины, продуцируемые клетками Рид-Штернберга, способствуют привлечению большого количества клеток микроокружения, в том числе активированных CD4+ лимфоцитов. У пациентов с выраженной иммуносупрессией

и низким уровнем CD4+ лимфоцитов нарушаются механизмы формирования микроокружения, что замедляет развитие опухоли [28].

В нашем исследовании ко времени установления диагноза ЛХ у большинства пациентов наблюдалось умеренное снижение CD4+ лимфоцитов (медиана — 299 клеток/мкл), при этом медиана времени приема АРТ на время установления диагноза ЛХ составила не более 12 мес.

Известно, что распределение гистологических подтипов ЛХ у ВИЧ-инфицированных имеет свои особенности — наиболее частым морфологическим подтипом является смешанно-клеточный вариант. Прослежена связь более высокой частоты смешанно-клеточного варианта у пациентов с низким уровнем (менее 50 клеток/мкл) CD4+ клеток, а также ассоциация с ВЭБ [29]. В нашем исследовании подобная закономерность отсутствовала. Распределение по гистологическим вариантам не отличалось от популяции больных ЛХ без ВИЧ, то есть преобладал вариант нодулярного склероза I типа (63 %), смешанно-клеточный вариант составил 29 %, вариант нодулярного склероза II типа был у 8 % пациентов.

Можно предполагать, что соотношение морфологических вариантов у больных нашей серии, характерное для обычной популяции больных ЛХ, обусловлено отсутствием иммуносупрессии.

ВЭБ играет в патогенезе ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов особую роль. Частота возникновения ЛХ, ассоциированной с ВЭБ, значительно выше, чем в общей популяции ВИЧ-негативных пациентов. Во многих работах сообщается

о высоком, до 100 %, уровне ВЭБ-инфицирования больных ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ, в то время как среди ВИЧ-негативных больных ЛХ частота инфицирования ВЭБ достигает лишь 30–40 %. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов опухоли ВЭБ-положительными оказались 72 % больных нашего исследования. Сведения о влиянии ВЭБ на выживаемость больных ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ, противоречивы. В ряде работ было показано даже благоприятное влияние ВЭБ на показатели ОВ больных ЛХ [30, 31]. Возможно, это связано с тем, что ВЭБ-позитивная ЛХ более чувствительна к цитостатикам. В противоположность этому в других публикациях сообщается об ухудшении общей выживаемости инфицированных ВЭБ больных ЛХ с ранними стадиями заболевания [32–35].

В нашем исследовании в качестве первой линии лекарственного противоопухолевого лечения применялась схема ABVD (4–6 циклов, 17 пациентов) или BEACOPP-14 (6 циклов, 7 пациентов).

Противоопухолевое лечение всех без исключения больных проводилось на фоне АРТ. Пациентам, не получавшим АРТ ко времени установления диагноза, противовирусные препараты были назначены не менее чем за 6 дней до начала ХТ.

При необходимости проводилась коррекция АРТ с учетом межлекарственных взаимодействий; изменения в терапию вносили после консультации с инфекционистом.

Промежуточная оценка эффективности лечения проводилась через 2 месяца от начала противоопухолевой терапии (после 2 циклов по схеме ABVD

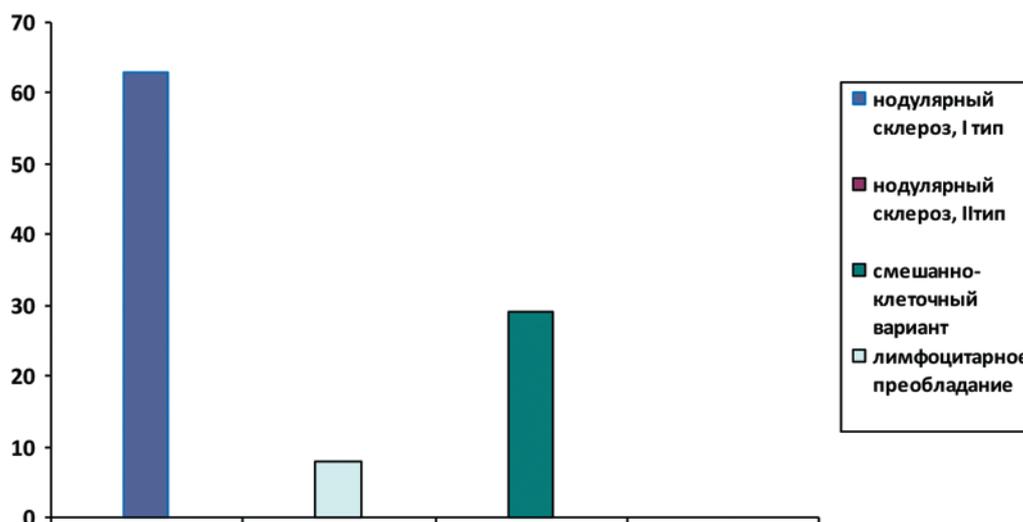


Рис. 1. Гистологические варианты лимфомы Ходжкина на фоне ВИЧ

Таблица 2. Результаты промежуточной ПЭТ/КТ

	Баллы по шкале Deauville 1–3		Баллы по шкале Deauville 4, 5	
Все пациенты (n = 19)				
Стадия при установлении диагноза	n=16	%	n=3	%
В/А*	15/1	79/5	2/1	11/5
I–II	3	15	0	0
III–IV	13	68	3	15
IV	10	53	3	15
Кол-во баллов МПИ ≥ 3	13	68	2	11
Схема химиотерапии:				
ABVD	9	47	3	15
BEACOPP-14	7	38	0	0

* В — наличие симптомов интоксикации. А — отсутствие симптомов интоксикации.

или 4 — BEACOPP-14), осуществлялась с использованием ПЭТ/КТ или КТ в 81 % и 9 % случаев соответственно. Ответ на лечение оценивали по критериям Lugano-2014, с учетом величины метаболического ответа по шкале Deauville и степени регрессии опухолевых очагов.

Результаты промежуточной ПЭТ-КТ у 19 пациентов представлены в таблице 2. ПЭТ-позитивные ответы были получены у 3 пациентов. Эти больные получили терапию по схеме ABVD, распространенность процесса соответствовала IV стадии заболевания с нодальным поражением по обе стороны диафрагмы, у 2 пациентов МПИ был 3. С учетом уменьшения размеров очагов поражения и снижения уровня гликолиза ответ расценен как частичный, а терапия была продолжена по схеме ABVD. Контрольная ПЭТ-КТ после 4-го цикла ABVD показала достижение ПЭТ-негативного ответа. Все 3 пациента находятся в ремиссии на протяжении всего периода наблюдения.

Полный ответ зарегистрирован у 20 (83 %) пациентов, ЧО отмечен у 3 (13 %), что определило наличие объективного ответа на терапию у 23 (96 %) больных. У одного пациента по результатам промежуточного ПЭТ/КТ после 2 циклов ХТ по схеме ABVD было отмечено прогрессирование, что потребовало замену схемы ХТ на BEACOPP-14.

В результате проведенной терапии 1-й линии полная клинико-гематологическая ремиссия была достигнута у 23 (96 %) пациентов. В 1 случае от-

мечен бурный рост опухоли после первых 2 циклов терапии по схеме ABVD. Промежуточная ПЭТ-КТ не выполнялась в связи с очевидной неэффективностью схемы ABVD; терапия была продолжена по схеме BEACOPP-эскалированный, после завершения 4 циклов которой был достигнут полный метаболический ответ; у пациента сохраняется полная ремиссия заболевания в течение 26 месяцев наблюдения.

Таким образом, частота объективного ответа на терапию 1-й линии составила 96 %. Из 23 больных, достигших полного ответа, лучевую терапию области остаточной опухоли получили 6 (25 %) пациентов — с I–II стадиями (n = 5) и 1 пациент с III стадией, с резидуальным исходно массивным образованием подмышечной области.

Все больные живы, находятся в полной ремиссии ко времени проведения анализа. Общая выживаемость составила 100 %.

Рецидивы заболевания развились у 2 (8,8 %) больных. У 1 пациента развился поздний рецидив через 25 месяцев после 4 циклов терапии по схеме ABVD. Противорецидивная терапия проводилась по схемам IGEV, брентуксимаб-ведотин+бендамустин, ниволумаб; достигнут ПЭТ-негативный ответ, сохраняющийся до настоящего времени (период наблюдения — 54 мес.).

Ранний рецидив развился у одного пациента через 12 мес. после завершения 6 циклов терапии по схеме ABVD; после проведения 2 циклов ХТ

по схеме ДНАР достигнут ПЭТ-негативный ответ, выполнена мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток, проведена высокодозная ХТ по программе SEAM с последующей трансплантацией собранных стволовых клеток. Восстановление показателей крови отмечено на +12-й день. В посттрансплантационном периоде осложнений не было. В результате лечения сохраняется ПЭТ-негативный ответ по настоящее время (наблюдение — 37 мес.).

Таким образом, по окончании программы лечения больных всей когорты (n = 24) ремиссия была достигнута у 96 %. У 1 пациента была констатирована резистентность заболевания. Рецидивы развились у 2 (8,8 %) больных. У 1 из них после проведения противорецидивного лечения была достигнута ПЭТ-негативная ремиссия, сохраняющаяся по настоящее время. Еще 1 больной находится в процессе выполнения 3-й линии терапии, достигнута ПЭТ-негативная ремиссия, планируется проведение высокодозной ХТ с трансплантацией стволовых клеток. Ко времени анализа (медиана наблюдения — 12 мес.) под наблюдением остаются 24 пациента. У всех сохраняется ремиссия заболевания. БПВ и ОВ — 75 % и 100 % соответственно (рис. 2).

Различия в выживаемости в зависимости от схемы индукционной ХТ не определяли в связи с небольшим количеством пациентов. Однако следует

заметить, что рецидивы и прогрессирование были отмечены у больных, получивших в качестве терапии 1-й линии ХТ по схеме АВVD, с исходно неблагоприятными прогностическими факторами (наличие IV стадии, симптомов интоксикации, экстранодальных поражений, МПИ > 3). У пациентов, получивших терапию по схеме ВЕАСОРР-14, неудач лечения зарегистрировано не было.

С учетом полученных нами результатов и данных международного опыта можно заключить, что проведение у больных ЛХ с ВИЧ на фоне АРТ стандартной терапии 1-й линии по схеме АВVD или ВЕАСОРР-14, при условии адекватной терапии сопровождения, эффективно и не вызывает серьезных токсических эффектов. Выбор терапии 1-й линии должен осуществляться с учетом общепринятых факторов риска для ЛХ. Учитывая клинические характеристики ВИЧ-инфицированных пациентов, такие как преобладание поздних стадий, наличие неблагоприятных факторов прогноза, подавляющее количество больных в качестве терапии 1-й линии нуждается в проведении схемы ВЕАСОРР-14.

Использование ПЭТ-КТ для оценки ответа на терапию является действенным методом контроля ее эффективности. В нашем исследовании среди пациентов, достигших ПЭТ-отрицательных результатов по данным промежуточной ПЭТ-КТ,

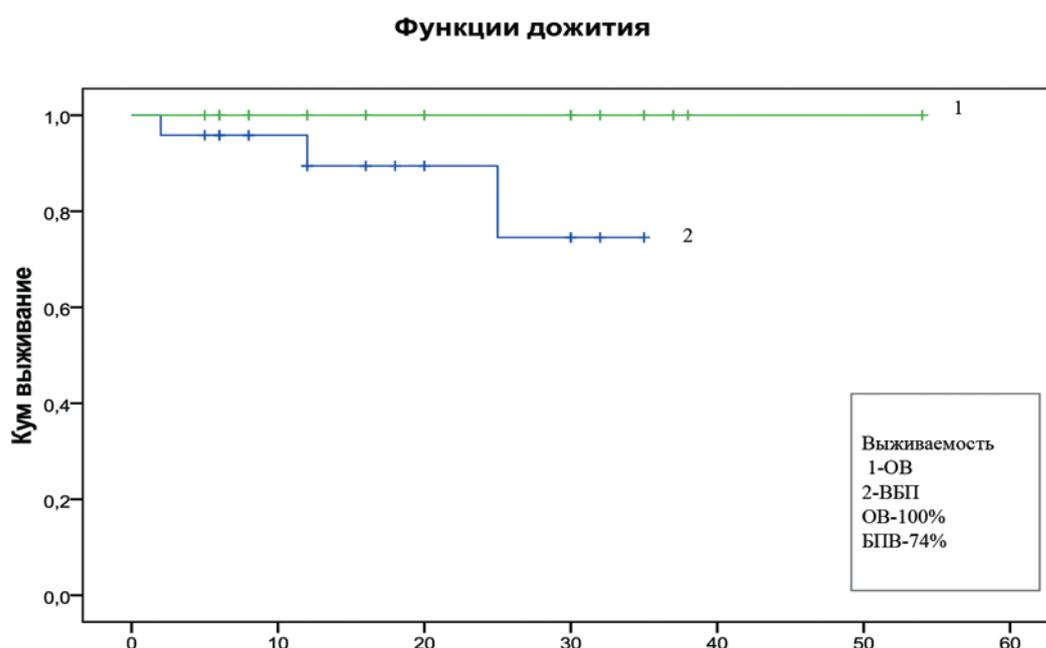


Рис. 2. Общая и беспрогрессивная выживаемость пациентов с ВИЧ-ассоциированной лимфомой Ходжкина от начала терапии 1-й линии

рецидив заболевания развился лишь у 1 человека. Следует помнить, что получение ПЭТ-положительных результатов может соответствовать как опухолевому процессу, так и проявлению ВИЧ-инфекции, что требует тщательной клинической оценки результатов.

При лечении рецидива заболевания используются те же схемы ХТ, что и у ВИЧ-негативных пациентов. Опыт нашего Центра свидетельствует, что высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток при условии эффективного контроля над вирусом является стандартным этапом терапии для пациентов с химиочувствительным рецидивом ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ.

Уникальная биология опухоли, обусловленная ассоциацией ВЭБ и ВИЧ, указывает на важную роль в подавлении опухоли иммунотерапии, обеспечивающей эффективное лечение пациентов ЛХ с ВИЧ. Применение препарата ниволумаба у больных с рецидивирующим течением ЛХ после проведения двух противорецидивных линий терапии позволило добиться ПЭТ-негативного ПО и запланировать в ближайшее время этап высокодозной химиотерапии с поддержкой трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток. В связи с ограниченным количеством публикаций, посвященных терапии ЛХ ингибиторами контрольных точек, очевидна необходимость проведения дополнительных исследований для определения рисков и преимущества такой терапии больных этой категории.

ВЫВОДЫ

Использование стандартных режимов в качестве индукционной терапии ЛХ, протекающей на фоне ВИЧ, позволило добиться удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов. В нашем исследовании полный/частичный ответы достигнуты у 94,1 %, БСВ и ОВ — 75 % и 100 % соответственно при медиане наблюдения 12 мес.

У ВИЧ-положительных пациентов выбор схемы лекарственной терапии должен осуществляться с учетом стандартных факторов риска, установленных для ЛХ, что требует полноценного обследования с адекватным стадированием опухолевого процесса, оценкой факторов прогноза на основе данных современных методов диагностики, включая ПЭТ/КТ.

Варианты ЛХ и иммунофенотип опухолевых клеток должны быть определены в соответствии с классификацией ВОЗ на основании гистоло-

гического и иммуногистохимического методов исследования. Высокая частота экспрессии ВЭБ в биоптатах опухоли, важная роль ВЭБ в патогенезе и прогнозе ЛХ указывают на необходимость выявления экспрессии ВЭБ при патологоанатомической диагностике ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Схемы ХТ, дозы цитостатиков и количество циклов ХТ у больных ЛХ на фоне ВИЧ не должны отличаться от стандартов, предусмотренных для ВИЧ-негативных пациентов. Для лечения больных ЛХ на фоне ВИЧ возможно использовать любые схемы ХТ, вплоть до высокодозных миелоаблативных режимов с поддержкой трансплантацией гемопоэтических клеток, применяемых у не инфицированных ВИЧ больных. При проведении лекарственной терапии необходимо учитывать особенности межлекарственного взаимодействия между цитостатиками и антиретровирусными препаратами.

ПЭТ-КТ является эффективным методом оценки ответа на терапию. Однако интерпретация результатов ПЭТ у ВИЧ-инфицированных пациентов требует осторожной и взвешенной оценки с учетом высокого риска ложных ПЭТ-положительных результатов.

Непременным условием для осуществления успешного лечения ЛХ у ВИЧ-инфицированных пациентов является постоянный прием АРТ и лекарственных препаратов, предназначенных для профилактики основных инфекционных осложнений в процессе ХТ, а также регулярный мониторинг возможных осложнений. Во многом благодаря тому, что подавляющее количество пациентов в нашем исследовании ко времени начала терапии ЛХ получало АРТ, не наблюдалось глубокой иммуносупрессии и существенной вирусной нагрузки, что значительно снизило риски развития инфекционных осложнений в процессе противоопухолевой терапии и позволило провести запланированное лечение, оказав благоприятное влияние на прогноз.

Конфликт интересов / Conflicts of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kimani SM, Painschab MS, Horner M-J, et al. Epidemiology of Haematological Malignancies in People Living with HIV. *Lancet HIV*. 2020; 7:e641–e651. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30118-1.
2. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, et al. Cumulative Incidence of Cancer Among Persons With

HIV in North America: A Cohort Study // *Annals of Internal Medicine*. 2015. Vol. 163, № 7. P. 507–518. DOI: <https://doi.org/10.7326/M14-2768>.

3. Powles T, Robinson D, Stebbing J, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27, № 6. P. 884–890. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6626>.

4. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS // *Blood*. 2006. Vol. 108, № 12. P. 3786–3791. DOI: <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2006-05-024109>.

5. Hernández-Ramírez RU, Shiels MS, Dubrow R, et al. Cancer Risk in HIV-Infected People in the USA from 1996 to 2012: A Population-Based, Registry-Linkage Study. *Lancet HIV*. 2017; 4:e495–e504. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30125-X.

6. Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. High Risk Features Contrast With Favorable Outcomes in HIV-Associated Hodgkin Lymphoma in the Modern CART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clin. Infect. Dis*. 2015;61:1469–1475. DOI: 10.1093/cid/civ627.

7. Corti M, Villafañe M, Minue G, et al. Clinical Features of AIDS Patients with Hodgkin's Lymphoma with Isolated Bone Marrow Involvement: Report of 12 Cases at a Single Institution. *Cancer Biol. Med*. 2015;12:41–45. DOI: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.0024.

8. Carbone A, Gloghini A, Caruso A, et al. The impact of EBV and HIV infection on the microenvironmental niche underlying Hodgkin lymphoma pathogenesis // *International Journal of Cancer*. 2017. Vol. 140, № 6. P. 1233–1245. DOI: <https://doi.org/10.1002/IJC.30473>.

9. Linke-Serinsöz E, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology view point. *Semin Diagn Pathol*. 2017 Jul;34(4):352–363. DOI: 10.1053/j.semdp.2017.04.003. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28506687.

10. Deacon EM, Pallesen G, Niedobitek G, et al. Epstein-Barr Virus and Hodgkin's Disease: Transcriptional Analysis of Virus Latency in the Malignant Cells. *J. Exp. Med*. 1993; 177:339–349. DOI: 10.1084/jem.177.2.339.

11. Hashmi AA, Hussain ZF, Hashmi KA, et al. Latent membrane protein 1 (LMP1) expression in Hodgkin lymphoma and its correlation with clinical and histologic parameters. *World J Surg Oncol*. 2017;15: 89.

12. Cai Q, Guo Y, Xiao B, et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen 3C stabilizes Gemin3 to block P53-mediated apoptosis. *PLoS Pathog* 7:e1002418.

13. Martin G, Roy J, Barat C, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1-Associated CD40 Ligand Transactivates B Lymphocytes and Promotes

Infection of CD4+ T Cells. *J. Virol*. 2007; 81:5872–5881. DOI: 10.1128/JVI.02542-06.

14. Spina M, Gabarre J, Rossi G, et al. Stanford V Regimen and Concomitant HAART in 59 Patients with Hodgkin Disease and HIV Infection. *Blood*. 2002; 100:1984–1988. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0989.

15. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage-Adapted Treatment of HIV-Associated Hodgkin Lymphoma: Results of a Prospective Multicenter Study. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30:4117–4123. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.8137.

16. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV Status Does Not Influence Outcome in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma Treated with Chemotherapy Using Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *J. Clin. Oncol*. 2012; 30:4111–4116. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.4193.

17. Yotsumoto M, Ito Y, Hagiwara S, Terui Y, et al. HIV Positivity May Not Have a Negative Impact on Survival in Epstein-Barr Virus-Positive Hodgkin Lymphoma: A Japanese Nationwide Retrospective Survey. *Oncol. Lett*. 2018; 16:3923–3928. DOI: 10.3892/ol.2018.9132.

18. Danilov AV, Li H, Press OW, et al. Feasibility of interim positron emission tomography (PET)-adapted therapy in HIV-positive patients with advanced Hodgkin lymphoma (HL): a sub-analysis of SWOG S0816 Phase 2 trial. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(2):461–465.

19. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, et al. BEACOPP Therapeutic Regimen for Patients with Hodgkin's Disease and HIV Infection. *Ann. Oncol*. 2003; 14:1562–1569. DOI: 10.1093/annonc/mdg408.

20. Rubinstein PG, Moore PC, Rudek MA, et al. Brentuximab vedotin with AVD shows safety, in the absence of strong CYP3A4 inhibitors, in newly diagnosed HIV-associated Hodgkin lymphoma // *AIDS (London, England)*. 2018. Vol. 32, № 5. P. 605–611. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001729>.

21. Okosun J, Warbey V, Shaw K, et al. Interim Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-PET Predicts Response and Progression-Free Survival in Patients with Hodgkin Lymphoma and HIV Infection. *AIDS*. 2012; 26:861–865. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835213b1.

22. Chang E, Rivero G, Patel NR. HIV-Related Refractory Hodgkin Lymphoma: A Case Report of Complete Response to Nivolumab. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18: e143–e146. DOI: 10.1016/j.clml.2017.12.008.

23. Sandoval-Sus JD, Mogollon-Duffo F, Patel A. Nivolumab as Salvage Treatment in a Patient with HIV-Related Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma and Liver Failure with Encephalopathy. *J. Immunother. Cancer*. 2017; 5:49. DOI: 10.1186/s40425-017-0252-3.

24. Swerdlow SH, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed.

Ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC), 2017.

25. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–67. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.

26. Jacobson CA, Abramson JS. HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma: Prognosis and Therapy in the Era of cART // *Advances in Hematology*. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/507257>.

27. Carroll V, Garzino-Demo A. HIV-associated lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: shifting the immunological landscape // *Pathogens and Disease*. 2015. Vol. 73, № 7. DOI: <https://doi.org/10.1093/FEMSPD/FTV044>.

28. Goedert JJ, Bower M. Impact of highly effective antiretroviral therapy on the risk for Hodgkin lymphoma among people with human immunodeficiency virus infection // *Current Opinion in Oncology*. 2012. Vol. 24, № 5. P. 531–536. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCO.0B013E3283560697>.

29. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS // *Blood*. 2006; 108(12): 3786–3791. DOI: <https://doi.org/10.1182/BLOOD2006-05-024109>.

30. Murray PG, Billingham LJ, Hassan HT, et al. Effect of Epstein-Barr virus infection on response to chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *Blood* 1999; 94: 442–7.

31. Glavina-Durdov M, Jakic-Razumovic J, Capkun V, et al. Assessment of the prognostic impact of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein-1 expression in Hodgkin's disease. *Br J Cancer*. 2001; 84: 1227–34.

32. Montalban C, Abaira V, Morente M, et al. Epstein-Barr virus-latent membrane protein 1 expression has a favorable influence in the outcome of patients with Hodgkin's disease treated with chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2000; 39: 563–72.

33. Diepstra A, van Imhoff GW, Schaapveld M, et al. Latent Epstein-Barr virus infection of tumor cells in classical Hodgkin's lymphoma predicts adverse outcome in older adult patients. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3815–21.

34. Stark GL, Wood KM, Jack F, et al. Hodgkin's disease in the elderly: a population-based study. *Br J Haematol*. 2002; 119: 432–40.

35. Antel K, Chetty D, Oosthuizen J, et al. CD68-positive tumour associated macrophages, PD-L1 expression, and EBV latent infection in a high HIV-prevalent South African cohort of Hodgkin lymphoma patients. *Pathology*. 2021 Aug;53 (5):628–634. DOI: 10.1016/j.pathol.2020.11.004. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33558066; PMCID: PMC8292177.

Информация об авторах:

Ковальская Вера Юрьевна, аспирант отделения трансплантации костного мозга МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Фалалева Наталья Александровна, д.м.н., заведующая отделением лекарственного лечения злокачественных новообразований МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Терехова Алена Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Даниленко Анатолий Александрович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Богатырева Татьяна Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Author information:

Kovalskaya Vera Yu., MD, aspirant of the Bone Marrow Transplantation Department of The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center;

Falaleeva Natalia A., MD, PhD, Head of the Malignant Tumors Drug Therapy Department of The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center;

Terekhova Alena Yu., MD, PhD, Head of the Hemoblastoses Radiation and Drug Therapy Department of The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center;

Danilenko Anatoly A., MD, PhD, senior researcher of the Hemoblastoses Radiation and Drug Therapy Department of The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center;

Bogatyreva Tatiana I., MD, PhD, senior researcher of the Hemoblastoses Radiation and Drug Therapy Department of The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.36-006.6

РАДИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНИ МИКРОСФЕРАМИ ГЕПАТОРЕН-МРНЦ: РЕЗУЛЬТАТЫ I ФАЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Каприн А. Д., Иванов С. А., Шегай П. В., Кучеров В. В.,
Петросян А. П., Степаненко В. Ф., Тищенко В. К., Сигов М. А.,
Петров Л. О., Стехова А. Т.

Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба — филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Контактная информация:

Петросян Артур Павлович,
Медицинский радиологический научный
центр имени А. Ф. Цыба,
ул. Маршала Жукова, д. 10, Обнинск,
Калужская область, Россия, 249031.
E-mail: 79533162464@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 21.08.2023
и принята к печати 05.09.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Лечение опухолей печени — актуальная проблема современной онкологии. В последние годы в практику активно начал внедряться такой метод лечения неоперабельных опухолей печени, как ее трансартериальная радиоэмболизация. Метод основан на внутриартериальном селективном введении микрочастиц (микрофер), содержащих радиофармпрепарат. В настоящее время идет активный поиск новых радионуклидов для использования при радиоэмболизации печени. В МРНЦ им. А. Ф. Цыба разработан оригинальный РФЛП на основе микрофер альбумина 20–40 мкм, меченных ^{188}Re для проведения процедуры внутриартериальной радиоэмболизации.

Цель. Описание результатов I фазы клинического исследования микрофер альбумина 20–40 мкм, меченных ^{188}Re (Гепаторен-МРНЦ). **Материалы и методы.** В МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в период с июня 2022 г. по август 2023 г. 20 пациентам с неоперабельными опухолями печени была выполнена радиоэмболизация печени микроферами альбумина 20–40 мкм, меченными ^{188}Re . **Результаты.** Технический успех выполнения операции — 100 %. После введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО и проведения ОФЭКТ/КТ ни у одного больного не было выявлено накопление радиофармпрепарата в органах желудочно-кишечного тракта; шунтирование в легкие составило от 1 % до 4,5 %. Гематологическая токсичность I степени наблюдалась у 15 (75 %) пациентов, II степени — у 3 (15 %) пациентов, III степени — у 2 (10 %) пациентов. У всех исследуемых пациентов наблюдалась гепатологическая токсичность II степени. Хорошая переносимость наблюдалась у 10 (50 %) пациентов, удовлетворительная переносимость — у 7 (35 %), неудовлетворительная переносимость — у 3 (15 %). Выраженных осложнений в период наблюдения за больными I фазы исследо-

вания не выявлено. Полный период наблюдения завершен у 19 пациентов. Один пациент умер спустя 2 месяца после операции от прогрессирования основного заболевания. **Заключение.** Наш первый опыт применения отечественных микросфер продемонстрировал допустимые показатели токсичности и переносимости, что позволяет нам продолжать работу в данном направлении.

Ключевые слова: радиоэмболизация, рак печени, рений-188.

Для цитирования: Каприн А.Д., Иванов С.А., Шегай П.В., Кучеров В.В., Петросян А.П., Степаненко В.Ф., Тищенко В.К., Сигов М.А., Петров Л.О., Стехова А.Т. Радиоэмболизация печени микросферами Гепаторен-МРНЦ: результаты I фазы исследования. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(5):74-81. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-74-81. EDN: BHTXAA

RADIOEMBOLIZATION OF THE LIVER BY ¹⁸⁸Re ALBUMIN MICROSPHERES 20–40 μm ("HEPATOREN"): RESULTS OF THE FIRST PHASE OF THE STUDY

Kaprin A. D., Ivanov S. A., Shegay P. V., Kucherov V. V.,
Petrosyan A. P., Stepanenko V. P., Tischenko V. K., Sigov M. A.,
Petrov L. O., Stehova A. T.

The Tsyb Medical Radiological Research Center — branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia

Corresponding author:

Petrosyan Artur P.,
The Tsyb Medical Radiological Research
Center,
Marshala Zhukova str., 10, Obninsk, Russia,
249031.
E-mail: 79533162464@yandex.ru

Received 21 August 2023; accepted 05
September 2023.

ABSTRACT

Purpose. Description of the results of the phase I clinical study of albumin microspheres 20–40 microns, labeled ¹⁸⁸Re (Hepatoren). **Materials and methods.** From June 2022 to August 2023, 20 patients with inoperable liver tumors underwent radioembolization of the liver with ¹⁸⁸Re albumin microspheres 20–40 μm at the A. F. Tsyba MRSC — a branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. **Results.** The technical success of the operation is 100 %. After the introduction

of ^{99m}Tc -MAA and the implementation of the SPECT/CT scan of none of the patients revealed the accumulation of radiopharmaceuticals in the organs of the gastrointestinal tract; bypass surgery to the lungs ranged from 1 % to 4.5 %. Grade I hematological toxicity was observed in 15 (75 %) patients, grade II — in 3 (15 %) patients, grade III — in 2 (10 %) patients. All the studied patients had grade II hepatological toxicity. Good tolerability was observed in 10 (50 %) patients, satisfactory tolerability — in 7 (35 %) patients, unsatisfactory tolerability — in 3 (15 %) patients. There were no pronounced complications during the follow-up of patients of the first phase of the study. **Conclusion.** Our first experience of using domestic microspheres has demonstrated acceptable indicators of toxicity and tolerability, which allows us to continue working in this direction.

Key words: liver cancer, radioembolization, rhenium-188.

For citation: Kaprin AD, Ivanov SA, Shegay PV, Kucherov VV, Petrosyan AP, Stepanenko VP, Tischenko VK, Sigov MA, Petrov LO, Stehova AT. Radioembolization of the liver by ^{188}Re albumin microspheres 20–40 μm (“HEPATOREN”): results of the first phase of the study. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(5):74-81. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-74-81. EDN: BHTXAA

Список сокращений: ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, МСА — микросферы альбумина, ОР — органы риска, ОФЭКТ/КТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, РФЛП — радиофармацевтический лекарственный препарат, РЧА — радиочастотная абляция, РЭ — радиоэмболизация, ХЦР — холангиоцеллюлярный рак, ХЭПА — химиоэмболизация печеночных артерий.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение первичных и метастатических злокачественных новообразований печени — актуальная проблема современной онкологии. Данные канцер-регистра МНИОИ им. П. А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, свидетельствуют о том, что количество заболевших первичным раком печени в России с каждым годом увеличивается: если в 2009 г. было зарегистрировано 6 626 человек с диагнозом «первичный рак печени», то к 2019 г. количество пациентов с аналогичным заболеванием увеличилось на 41 % и составило 9 351 человек. На долю гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) печени приходится 80–90 % всех первичных злокачественных опухолей данной локализации. Реже встречаются холангиокарциномы (холангиоцеллюлярный рак,

ХЦР) — злокачественные опухоли, исходящие из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, смешанные гепатохолангиокарциномы, а также фиброламеллярная карцинома, которая формально классифицируется как вариант ГЦК.

Метастатические опухоли составляют от 70 до 95 % среди всех форм злокачественных новообразований печени. Метастазы в печень наиболее часто наблюдаются у больных с первичной опухолью толстой кишки, легких, желудка, поджелудочной железы, молочной железы. Метастатическое поражение печени при колоректальном раке наблюдается в 50–60 % случаев. Количество всех больных с метастазами в печени в России превышает 100 тыс., что в десять раз превосходит количество всех больных первичными опухолями печени и внутрипеченочных желчных протоков [1].

В настоящее время основным методом лечения первичного рака печени остается хирургическое вмешательство. При этом остро стоит вопрос о возможности проведения обширных резекций печени, резекций печени при наличии в ней сопутствующих патологических процессов, а также выполнения повторных оперативных вмешательств при диагностировании метастатических опухолей печени, рецидивов и метастазов в оставшейся части печени. Однако на момент обнаружения опухоль можно радикально удалить не более чем у 15–20 % паци-

ентов. Таким образом, терапия нерезектабельного рака печени нужна порядка 80 % больных.

При невозможности хирургического лечения в связи с выраженными сопутствующими заболеваниями или распространенностью опухолевого процесса применяются локальные методы лечения, такие как химиоэмболизация печеночных артерий (ХЭПА), радиочастотная абляция (РЧА); чрескожное введение этанола; криотерапия; микроволновая коагуляция и др. [2].

Лечение больных с метастазами колоректального рака в печень имеет особенности, отличные от лечения больных с первичными злокачественными опухолями печени и внутрипеченочных желчных протоков. Целью хирургического лечения должно быть удаление всех метастатических узлов. После удаления метастазов пятилетняя выживаемость, по данным разных авторов, колеблется от 27 до 37 %. В первые два года у 40–60 % оперированных больных может развиваться рецидив заболевания в печени. К концу третьего года без рецидива остаются около 30 % оперированных больных.

Основную роль в лечении метастатического колоректального рака печени играет химиотерапия, в том числе и селективная. Вариантом селективной внутриартериальной химиотерапии является химиоэмболизация [1, 2].

В последние годы в России в практику активно начал внедряться такой метод лечения неоперабельного рака печени, как трансартериальная радиоэмболизация печени (РЭ).

Радиоэмболизация — относительно новый метод внутрисосудистой терапии, заключающийся во внутриартериальном селективном введении микрочастиц (микрофер), содержащих радиофармпрепарат. Микроферры локализуются в пределах сосудистой сети опухолей и, вдобавок к эмболизации, обеспечивают облучение окружающей ткани новообразований [3, 4].

РЭ при опухолях печени — это безопасный и высокоэффективный метод локального лечения, что подтверждают многочисленные исследования. Ряд крупных международных организаций, таких как ESMO (European Society for Medical Oncology), ESDO (European Society of Digestive Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), рекомендуют использовать радиоэмболизацию с микроферами, содержащими радионуклид иттрий-90 (^{90}Y), в качестве основного метода лечения пациентов с распространенными опухолями печени или как альтернативу химиоэмболизации, а также в качестве первого этапа лечения перед резекцией или трансплантацией печени [5–8].

В последние годы идет активный поиск новых радионуклидов для использования при радиоэмболизации печени. Одним из таких радионуклидов является рений-188 (^{188}Re). В МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России совместно с заводом «Медрадиопрепарат» ФМБА России разработан и прошел стадию доклинических испытаний оригинальный РФЛП на основе микрофер альбумина 20–40 мкм, меченных ^{188}Re , для проведения процедуры внутриартериальной радиоэмболизации. Микроферры альбумина крови человека (микроферры альбумина, МСА) имеют правильную сферическую форму, диапазон размеров 20–40 мкм, а также являются биodeградируемыми субстанциями. Доклинические испытания препарата были завершены в 2017 г. [9].

Целью данной статьи является описание результатов I фазы клинического исследования микрофер альбумина 20–40 мкм, меченных ^{188}Re (Гепаторен-МРНЦ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Медицинском радиологическом научном центре им. А. Ф. Цыба — филиале Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с июня 2022 г. по август 2023 г. 20 пациентам (мужчин — 15, женщин — 5; возраст от 41 до 80 лет, в среднем $62,9 \pm 8,5$ года) с неоперабельными опухолями печени была выполнена радиоэмболизация печени микроферами альбумина 20–40 мкм, меченными ^{188}Re . Из 20 пациентов у 13 был гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), у 2 был холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) и у 5 пациентов — колоректальный рак с метастазами в печень (МКРР).

В процессе подготовки к радиоэмболизации всем пациентам выполнялась ангиография и пласкодетекторная компьютерная томография (ангиографическая система Allura Xper FD20, Philips) для определения варианта кровоснабжения печени, а также для поиска афферентной артерии опухоли. После определения целевой артерии выполнялось введение макроагрегатов альбумина, меченных технецием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО). В течение 60 минут после введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МАО выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ/КТ) (General Electric, матрица 128 x 128, время на кадр 20 сек., угол поворота 6 градусов). По данным ОФЭКТ/КТ определялось шунтирование в органы желудочно-кишечного тракта, а также в легкие: визуализация радиофармпрепарата в орга-

нах желудочно-кишечного тракта, а также шунтирование в легкие более 10 % являлись противопоказанием для выполнения радиоэмболизации печени.

Для оценки безопасности разработанного РФЛП, впервые применяемого у человека, было выполнено тестирование возрастающих активностей. Вводимые активности РФЛП составили:

25 мКи — первые 2 пациента с последующим наблюдением до 7 суток;

50 мКи — первые 6 пациентов с последующим наблюдением до 7 суток;

100 мКи — первые 5 пациентов с последующим наблюдением до 7 суток;

150 мКи — первые 5 пациентов с последующим наблюдением до 7 суток;

170 мКи — первые 2 пациента с последующим наблюдением до 7 суток.

Радиоэмболизацию печени выполняли через 10–16 дней после проведения ангиографии и введения ^{99m}Tc -МАО. Введение микросфер, меченных ^{188}Re , осуществлялось в рентгенооперационной. В течение 60 мин., а также через 24 ч., 48 ч. и 72 ч. после введения микросфер, содержащих ^{188}Re , выполнялась ОФЭКТ/КТ (General Electric, матрица 128 x 128, время на кадр 20 сек., угол поворота 3 градуса) для оценки накопления радиофармпрепарата в опухоли. Десяти пациентам выполнена радиометрия мочи с целью определения присутствия радионуклида в моче.

Оценка безопасности основывалась на регистрации нежелательных/серьезных нежелательных явлений в ходе исследования, а также на изменении инструментальных и лабораторных показателей, полученных в результате проведения предусмотренных протоколом процедур.

Оценка переносимости основывалась на регистрации переносимости, а также развитии гематологической и гепатологической токсичности (шкалы NCI CTCAE v5.0).

Лабораторией медико-экологической дозиметрии и радиационной безопасности МРНЦ им. А. Ф. Цыба разработан комплекс методов для персонализированной дозиметрии внутреннего облучения, также рассчитаны локальные дозы облучения персонала.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Технический успех выполнения операции составил 100 %. После введения ^{99m}Tc -МАО и проведения ОФЭКТ/КТ ни у одного больного не было выявлено накопление радиофармпрепарата в органах желудочно-кишечного тракта; шунтирование в легкие составило от 1 % до 9,5 %. Выраженных осложнений в период наблюдения за больными

I фазы исследования не выявлено. Полный период наблюдения завершен у 19 пациентов. Один пациент умер спустя 2 месяца после операции от прогрессирования основного заболевания. ОФЭКТ/КТ после операции, а также через 24 ч., 48 ч. и 72 ч. после введения микросфер, содержащих ^{188}Re , продемонстрировала распределение, идентичное распределению ^{99m}Tc -МАО. У всех исследуемых пациентов наблюдалась гепатологическая токсичность II степени. Гематологическая токсичность I степени наблюдалась у 15 (75 %) пациентов, II степени — у 3 (15 %), III степени — у 2 (10 %). Хорошая переносимость наблюдалась у 10 (50 %) пациентов, удовлетворительная — у 7 (35 %), неудовлетворительная — у 3 (15 %). При анализе данных выведения препарата с мочой из организма пациентов было установлено, что за 48 ч. выводится от 14 до 40 % активности. Все пациенты выписаны на третьи сутки после операции с рекомендациями по приему ингибиторов протонной помпы, гепатопротекторов и симптоматической терапии.

Лабораторией медико-экологической дозиметрии и радиационной безопасности МРНЦ им. А. Ф. Цыба установлено, что величины индивидуальных поглощенных доз внутреннего облучения очагов у всех 20 пациентов, включенных в I фазу исследования, существенно варьируют у разных больных — не только в зависимости от введенной активности, но и от объемов очагов. При равных введенных активностях РФП величины поглощенных доз в очагах существенно меньше для очагов с большим объемом. Дозы внутреннего облучения в зависимости от введенных активностей РФП и объемов очагов находятся в пределах: для группы пациентов с планируемой активностью РФП 3,5 ГБк — от 10,8 Гр до 39,5 Гр, а для групп пациентов с планируемой активностью РФП 4,5–6 ГБк — от 9,2 Гр до 68,5 Гр. Величины индивидуальных лучевых нагрузок на критические органы (печень, селезенка, легкие, почки, щитовидная железа, кишечник, желудок, мочевого пузырь, аорта) также сильно варьируют у разных пациентов и между различными органами риска (ОР), но, тем не менее, дозы облучения ОР оказались многократно меньше общепринятых дозовых ограничений при радиотерапии. Локальные дозы облучения медицинского персонала находятся в пределах от 0,01 мГр до 6,2 мГр (глаза) и от 0,04 мГр до 120 мГр (кисти рук). Не было установлено превышений пределов доз для персонала.

ОБСУЖДЕНИЕ

Начиная с 2004 г. в мире наблюдается тенденция увеличения интереса к технологии радиоэмболизации опухолей печени. На сегодняшний день стра-

ны Европы выполняют до 20 тыс. процедур в год [10, 11]. В России до недавнего времени радиоэмболизация печени по различным причинам рутинно не применялась. В 2018 г. совместными усилиями МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и ООО «БЕБИГ» было запущено производство отечественных микросфер, содержащих радионуклид ^{90}Y , и начата работа по внедрению их в рутинную клиническую практику [3].

Первую в России радиоэмболизацию печени с использованием микросфер, содержащих радионуклид иттрий-90 отечественного производства (ООО «БЕБИГ»), больному с гепатоцеллюлярным раком выполнили 25.04.2019 в отделении РХМДЛ МРНЦ им. А. Ф. Цыба [3].

Активный поиск новых радионуклидов для использования при радиоэмболизации печени привел к тому, что группа ученых их МРНЦ им. А. Ф. Цыба разработала и провела доклиническое исследование оригинального РФЛП на основе микросфер альбумина 20–40 мкм, меченных ^{188}Re . В результате исследований авторы пришли к выводам, что по своим функциональным свойствам исследованный РФЛП «Микросферы альбумина 20–40 мкм, ^{188}Re » отвечает требованиям, предъявляемым к терапевтическим радиофармацевтическим препаратам, предназначенным для лечения метастазов и опухолей; данный препарат может быть рекомендован для проведения клинических исследований [9].

Почему же был выбран ^{188}Re ?

Во-первых, физические характеристики ^{188}Re сравнимы с характеристиками ^{90}Y по максимальной энергии бета-излучения (2,1 МэВ). Во-вторых, ^{188}Re обладает меньшим периодом полураспада (16,9 ч. против 64,1 ч. у ^{90}Y), а, соответственно, и большей мощностью дозы, что улучшает терапевтический эффект препарата. Кроме того, преимуществом ^{188}Re является также то, что он излучает гамма-кванты с энергией, близкой к энергии терапевтического нуклида $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (155 кэВ), что позволяет регистрировать процесс распределения микросфер после РЭ в организме пациентов на гамма-камере и качественнее выполнять постдозиметрию. Еще одним достоинством ^{188}Re является то, что этот радионуклид можно получать генераторным способом из терапевтических генераторов, устанавливаемых в лечебных учреждениях, подобно диагностическим генераторам $^{99\text{m}}\text{Tc}$, и изготавливать РФЛП на местах, непосредственно перед операцией [9].

Полученные в исследовании I фазы результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и допустимых значениях параметров токсичности и пе-

реносимости. Умеренная степень гепатологической и гематологической токсичности сопоставима с данными при применении других методов лечения.

Данные персонализированной дозиметрии, которые по сути являются методическим базисом для дозиметрического обеспечения клинических исследований терапевтических радиофармпрепаратов [12], продемонстрировали, что при равных введенных активностях РФП величины поглощенных доз в очагах существенно меньше для очагов с большим объемом. Дозы внутреннего облучения в зависимости от введенных активностей РФП и объемов очагов находятся в пределах от 9,2 Гр до 68,5 Гр. Величины индивидуальных лучевых нагрузок на критические органы оказались многократно меньше общепринятых дозовых ограничений при радиотерапии. Не было установлено превышений пределов доз для персонала в соответствии с НРБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радиоэмболизация — новая технология, которая за короткий период времени показала высокую эффективность при лечении больных с опухолевыми поражениями печени.

Разработка и внедрение совершенно новых микросфер для проведения радиоэмболизации печени и результаты I фазы клинического исследования дают надежду на скорейшее внедрение в рутинную практику отечественного здравоохранения метода радиоэмболизации с применением микросфер российского производства.

Результаты I фазы исследования продемонстрировали допустимые показатели токсичности и переносимости микросфер альбумина 20–40 мкм, меченных ^{188}Re (Гепаторен-МРНЦ), что позволяет нам продолжать работу в данном направлении и приступить ко II фазе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
2. Гранов А.М., Давыдов М.И. (ред.). Интервенционная радиология в онкологии. СПб: Фолиант. 2013. 560 с.

3. Каприн А.Д., Иванов С.А., Кучеров В.В. и др. Радиоэмболизация печени: новая глава в отечественной онкологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):7–12. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-5-7-12>

4. Таразов П.Г., Поликарпов А.А., Иванова А.А. Артериальная радиоэмболизация злокачественных опухолей печени стеклянными микросферами иттрия-90: первый опыт. Диагностическая и интервенционная радиология. 2014;8:59–66.

5. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; 69 j 182–236.

6. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. ESMO Guidelines Committee, Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 29, Issue Supplement_4, October 2018, Pages iv238–iv255, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers. 2.2018. National Comprehensive Cancer Network. Fort Washington, PA [Update: Jun 2018; Accessed: Sep 2018.

8. Thomas MB, Jaffe D, Choti MM, et al. Hepatocellular carcinoma: consensus recommendations of the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. J Clin Oncol. 2010; 28(25): 3994–4005.

9. Петриев В.М. Фармакокинетические свойства и дозиметрические характеристики радиофармпрепаратов на основе сывороточного альбумина человека. Обнинск. Дисс. докт. биол. наук. 2011.

10. Salem R, Thurston KG: Radioembolization with yttrium-90 microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 3: comprehensive literature review and future direction. J Vasc Interv Radiol 2006, 17:1571–1593.

11. Powerski MJ, Scheurig-Munkler C, Banzer J, et al. Clinical practice in radioembolization of hepatic malignancies: a survey among interventional centres in Europe. Eur J Radiol. 2012;81(7):e804–11. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.04.004>.

12. Степаненко В.Ф., Петриев В.М., Каприн А.Д. и др. Персонализированная дозиметрия внутреннего облучения опухолевых образований и органов риска пациентов: разработка и реализация методического базиса для дозиметрического обеспечения клинических исследований терапевтических радиофармпрепаратов // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2023. Т. 32, № 1. С. 156–167. DOI 10.21870/0131-3878-2023-32-1-156-167. – EDN AWJWKU.

Информация об авторах:

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Иванов Сергей Анатольевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, директор МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Шегай Петр Викторович, к.м.н., заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Кучеров Валерий Владимирович, к.м.н., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Петросян Артур Павлович, к.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Степаненко Валерий Федорович, д.б.н., профессор, заведующий лабораторией медико-экологической дозиметрии и радиационной безопасности МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Тищенко Виктория Константиновна, д.б.н., заведующая лабораторией экспериментальной ядерной медицины МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Сигов Михаил Александрович, заведующий отделением радионуклидной диагностики МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Петров Леонид Олегович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России;

Стехова Армина Тиграновна, клинический ординатор МРНЦ им. А. Ф. Цыба — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Author information:

Kaprin Andrey D., Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director General of the National Medical Research Center for Radiology of the Ministry of Health of Russia;

Ivanov Sergey A., Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Tsyb Medical Radiological Research Center;

Shegay Petr V., Candidate of Medical Sciences, Deputy General Director for Science of the National Medical Research Center for Radiology of the Russian Ministry of Health for Science;

Kucherov Valery V., Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Interventional Radiology of the Tsyb Medical Radiological Research Center;

Petrosyan Artur P., Candidate of Medical Sciences, doctor of the Department of Interventional Radiology of the Tsyb Medical Radiological Research Center;

Stepanenko Valery P., Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Medical and Environmental Dosimetry and Radiation Safety of the Tsyb Medical Radiological Research Center;

Tischenko Viktorya K., Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Experimental Nuclear Medicine of the Tsyb Medical Radiological Research Center;

Sigov Mikhail A., Head of the Radionuclide Diagnostics Department of the Tsyb Medical Radiological Research Center;

Petrov Leonid O., Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of abdominal diseases of the Tsyb Medical Radiological Research Center;

Stehova Armina T., clinical resident of the Tsyb Medical Radiological Research Center.

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.432-006

НООК-ЭФФЕКТ В ПРАКТИКЕ ЭНДОКРИНОЛОГА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**Циберкин А. И., Тимкина Н. В., Заячковский Н. А., Пальцев А. А.,
Гринева Е. Н.**

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

Контактная информация:

Циберкин Александр Иванович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tsibern1@gmail.com

Статья поступила в редакцию 23.06.2023
и принята к печати 14.08.2023.

РЕЗЮМЕ

В настоящей работе мы описали случай, который иллюстрирует клиническую значимость hook-эффекта, лабораторного феномена, когда определяемый уровень гормона оказывается ложно заниженным из-за связывания сигнальных антител при очень высоком истинном значении исследуемого показателя.

У пациента с впервые выявленной макроаденомой гипофиза размером 2,7 x 1,7 x 2,1 см при лабораторном обследовании выявили увеличение пролактина до 878,6 мМЕ/мл (105,0–540,0 мМЕ/мл). Изменения расценили как вторичное повышение пролактина вследствие «синдрома ножки» гипофиза, и больного направили на хирургическое лечение с представлением о гормонально неактивной макроаденоме гипофиза. При поступлении в стационар уровень пролактина проконтролировали повторно с использованием более современной тест-системы, и показатель составил 2 296,0 нг/мл (4,0–15,2) без обнаружения значимого количества макропролактина. Степень гиперпролактинемии свидетельствовала в пользу наличия у пациента макропролактиномы. Его выписали из нейрохирургического отделения с рекомендацией приема агонистов дофамина, на которую пациент показал отличный биохимический ответ. Персонализированный подход к дифференциальной диагностике гиперпролактинемии, в котором учитывается не только широкий спектр патологических состояний, но и ряд лабораторных феноменов, позволяет снизить риски неоправданных хирургических вмешательств у пациентов с пролактиномами.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, нейроэндокринология, пролактинома, hook-эффект.

Для цитирования: Циберкин А.И., Тимкина Н.В., Заячковский Н.А., Пальцев А.А., Гринева Е.Н. Ноок-эффект в практике эндокринолога: клинический случай. Российский журнал персонализированной медицины. 2023;3(5):82-87. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-82-87. EDN: BLKBFW

HOOK-EFFECT IN THE ENDOCRINOLOGY PRACTICE: CASE-REPORT

**Tsiberkin A. I., Timkina N. V., Zayachkovskiy N. A., Paltsev A. A.,
Grineva E. N.**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Tsiberkin Alexander I.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: tsibern1@gmail.com

Received 23 June 2023; accepted 14 August
2023.

ABSTRACT

In this study, we described a case that illustrates the clinical significance of the hook-effect, a laboratory phenomenon when the measured hormone level is falsely lowered due to the binding of signaling antibodies with high analyte concentration. In a patient with a newly diagnosed 2.7 x 1.7 x 2.1 cm pituitary macroadenoma, laboratory testing revealed an increase in prolactin level to 878.6 mMU/ml (105.0–540.0 mMU/ml). The abnormality was interpreted as a secondary increase hyperprolactinemia due to pituitary stalk compression, and the patient was referred for surgery. Upon admission to the hospital, the prolactin level was measured repeatedly using a more modern test system and the level was 2 296.0 ng/ml (4.0–15.2) without detecting a significant amount of macroprolactin. The degree of hyperprolactinemia indicated the presence of macroprolactinoma. The patient was discharged from the neurosurgical department with a recommendation to start dopamine agonists treatment, which showed an excellent biochemical response. A personalized approach to the differential diagnosis of hyperprolactinemia, which takes into account not only a wide range of pathological conditions, but also a number of laboratory phenomena, reduces the risks of unjustified surgical interventions in patients with prolactinomas.

Key words: hook-effect, hyperprolactinemia, neuroendocrinology, prolactin.

For citation: Tsiberkin AI, Timkina NV, Zayachkovskiy NA, Paltsev AA, Grineva EN. Hook-effect in the endocrinology practice: case-report. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(5):82-87. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-82-87. EDN: BLKBFW

ВВЕДЕНИЕ

Гиперпролактинемия — это распространенный эндокринный синдром, характеризующийся повышенным уровнем пролактина в крови [1]. Основной причиной гиперпролактинемии являются пролактиномы, которые, по данным популяционных исследований, занимают первое место среди гормонально активных аденом гипофиза с распространенностью 47 случаев на 100 000 населения [2]. В подавляющем большинстве случаев имеется прямая корреляция между размером пролактиномы и сывороточной концентрацией пролактина [1, 3]. Однако описаны случаи нормального уровня пролактина или его незначительного повышения у пациентов с макропролактиномами [4]. Причиной такого ложно низкого уровня пролактина считают hook-эффект — лабораторный артефакт в иммунорадиометрической методике определения пептидных гормонов, когда определяемый уровень гормона оказывается ложно заниженным из-за связывания сигнальных антител при очень высоком истинном значении показателя [4].

Ниже мы описываем клинический случай, который иллюстрирует важность hook-эффекта, наличие которого у пациента с аденомой гипофиза привело к получению ложно низкого значения пролактина, в результате чего диагноз пролактиномы не был установлен и была выбрана неправильная врачебная тактика: вместо назначения медикаментозной терапии пациент с диагнозом гормонально неактивной макроаденомы гипофиза был направлен на хирургическое лечение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина 60 лет более 5 лет наблюдался у невролога в связи с головной болью, проводилась симптоматическая терапия. Около года назад он отметил прогрессирование головной боли, локализованной в лобно-теменной области, постепенное снижение зрения, появление шума в левом ухе. Пациента направили на магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, на которой выявили образование хиазмально-селлярной области с супраселлярным ростом и инвазией в левый кавернозный синус размером 2,7 x 1,7 x 2,1 см.

При первоначальной оценке функции передней доли гипофиза получили следующие данные: суточная экскреция свободного кортизола была в пределах референсных значений, кортизол крови в утренние часы составил 484,6 нмоль/л (138,0–690,0), аденокортикотропный гормон (АКТГ) 30 пг/мл (до 46), гормон роста 0,1 нг/мл (0,13–9,88),

тиреотропный гормон (ТТГ) 2,1 мЕд/л (0,4–4,0), свободный тироксин (св. Т4) 16,5 пмоль/л (9,0–19,0) и пролактин 878,6 мМЕ/мл (105,0–540,0 мМЕ/мл). По результатам обследования сделали вывод об отсутствии гормональной активности образования гипофиза, вторичном повышении пролактина вследствие «синдрома ножки» гипофиза. В связи с супраселлярным ростом опухоли и признаками сдавления перекреста зрительных нервов пациента направили на хирургическое лечение с представлением о гормонально неактивной макроаденоме гипофиза.

Пациент поступил в нейрохирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. При осмотре: рост 182 см, масса тела 88 кг, индекс массы тела 26,6 кг/м², уровень артериального давления 123/78 мм рт. ст., ортостатической гипотензии не было, физикальное обследование без особенностей, фенотипических изменений, характерных для гиперкортицизма и акромегалии, не было, клинических и лабораторных данных в пользу надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета не обнаружили. При поступлении пересмотрели результаты МРТ головного мозга, подтвердили наличие макроаденомы гипофиза с супраселлярным ростом и инвазией в левый кавернозный синус (см. рис. 1). При периметрии офтальмолог описал битемпоральное сужение границ поля зрения.

В ходе контрольного обследования на предмет уточнения функции передней доли гипофиза уровень пролактина составил 2 296,0 нг/мл (4,0–15,2) без обнаружения значимого количества макропролактина, результат перепроверен дважды, лютеинизирующий гормон 2,2 мМЕ/мл (1,7–8,6), общий тестостерон 5,25 нмоль/л (8,8–29,0). Лабораторных данных в пользу гиперкортицизма, надпочечниковой недостаточности, вторичного гипотиреоза и акромегалии не получили. Пациент отрицал и в медицинской документации отсутствовали какие-либо указания на прием препаратов, которые могли бы привести к повышению уровня пролактина.

Степень гиперпролактинемии свидетельствовала в пользу наличия у больного макропролактиномы. В связи с отсутствием неотложных показаний для оперативного вмешательства мужчина был выписан из нейрохирургического отделения. Ему рекомендовали прием каберголина со стартовой дозы 0,5 мг в неделю, с последующим увеличением дозы до 1,0 мг в неделю при удовлетворительной переносимости. Спустя 10 недель приема каберголина в дозе 1,0 мг в неделю пациент отметил улучшение самочувствия, уменьшение головной боли, побочные эф-

факты отрицал. Уровень пролактина крови снизился с 2 296,0 до 144,2 нг/мл (4,0–15,2), уровень общего тестостерона увеличился с 5,25 до 10,4 нмоль/л (8,8–29,0). При проведении пороговой компьютерной периметрии наблюдалось частичное разрешение бимпероральной гемианопсии. Терапию продолжили в прежней дозе, при контроле уровня пролактина через 8 недель по месту жительства показатель составил 1 187,2 мМЕ/мл (105,0–540,0), что соответствовало ~55,8 нг/мл (4,0–15,2), дозу каберголина увеличили до 1,5 мг в неделю, продолжается динамическое наблюдение пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный случай подчеркивает необходимость учитывать возможность наличия hook-эффекта при интерпретации результатов лабораторных исследований и проводить контрольное обследование для подтверждения диагноза перед принятием решения о дальнейшей тактике ведения. Превышение пролактина в 1,6 раза выше верхней границы референсного диапазона у пациента с опухолью гипофиза размером до 2,7 см расценили на амбулаторном этапе как следствие сдавления ножки гипофиза опухолью и направили больного на нейрохирургическое лечение. В стационаре при

повторном определении уровня пролактина без разведения с использованием более современной тест-системы показатель пролактина превысил верхнюю границу референсного диапазона в 151 раз, что однозначно соответствует макропролактиноме, при которой, согласно современным рекомендациям, в качестве первой линии терапии используют терапию агонистами дофамина [1, 3].

Дифференциальный диагноз между пролактиномой и другими опухолями гипофиза имеет принципиальное значение, поскольку первой линией в лечении пролактиномы является медикаментозная терапия, в то время как другие гормонально активные и неактивные опухоли гипофиза требуют хирургического вмешательства [1, 3]. При истинной гиперпролактинемии уровень пролактина пропорционален размеру опухоли, и считается, что при макропролактиномах типичный уровень пролактина составляет более 250 нг/мл [1, 3]. Однако важно учитывать, что при использовании иммунорадиометрической методики для определения пролактина возможно возникновение лабораторного артефакта, известного как hook-эффект [1, 3].

Этот феномен происходит при очень высоких концентрациях гормона, когда сигнальные антитела связываются с ним и приводят к ложно заниженным значениям [1, 3]. В литературе обсуждают

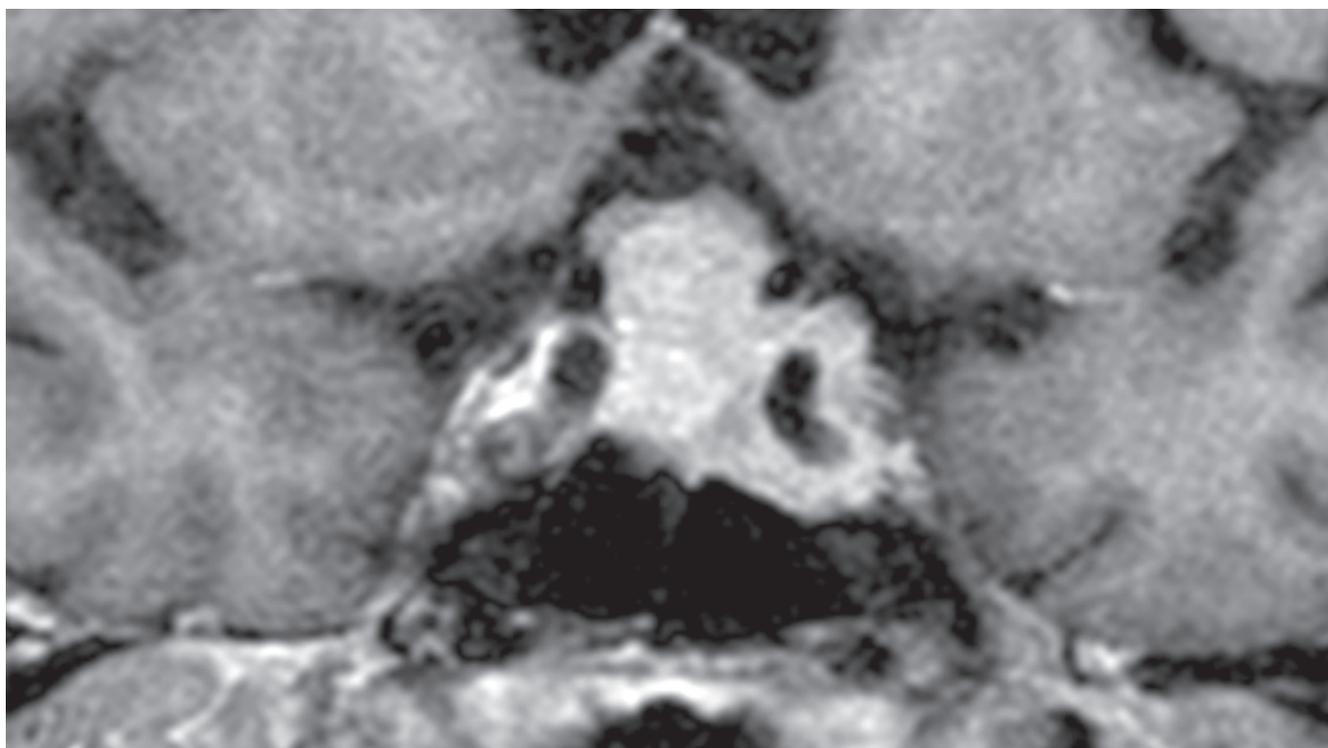


Рис. 1. МРТ головного мозга: образование хиазмально-селлярной области с супраселлярным ростом и инвазией в левый кавернозный синус

актуальность феномена hook-эффекта в связи с постоянным совершенствованием тест-систем [5, 6]. Так, Raverot с соавторами проанализировали 16 современных иммунорадиометрических наборов для определения пролактина и обнаружили, что 1 из 16 наборов оказался чувствителен к очень высокой концентрации пролактина: первоначальное значение было 150 нг/мл, тогда как при разведении истинное значение оказалось 17,900 нг/мл [6]. В заключении исследования авторы отмечают, что, хотя только небольшая часть современных тест-систем подвержена hook-эффекту, важно, чтобы врачи были осведомлены о нем, так как это может повлиять на клинические решения [6]. Если неизвестен используемый лабораторией метод определения пролактина, то при обнаружении макроаденомы гипофиза и уровне пролактина, который не соответствует размеру опухоли, рекомендуется перепроверить уровень пролактина с разведением сыворотки 1:100, чтобы исключить возможность hook-эффекта. [7]. Отсутствие должной настороженности в отношении hook-эффекта может привести к направлению пациентов с пролактиномами на необоснованное хирургическое лечение до оценки эффективности медикаментозной терапии, что подвергает больных избыточному риску, ассоциированному с трансфеноидальным вмешательством: риносинусит, менингит, ликворея, нарушения функции гипофиза, неврологический дефицит и другие общехирургические осложнения [6, 8].

Описанный нами клинический случай наглядно иллюстрирует важность hook-эффекта: из-за ложно заниженного уровня пролактина пациент с макропролактиномой может быть направлен на оперативное лечение. Персонализированный подход к дифференциальной диагностике гиперпролактинемии, в котором учитывается не только широкий спектр патологических состояний, но и ряд лабораторных феноменов, позволяет снизить риски неоправданных хирургических вмешательств у больных с пролактиномами.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Melnichenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). Hyperprolactinemia. Problems of Endocrinology. 2013;59(6):19–26. In Russian [Мельни-

ченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии. Проблемы эндокринологии. 2013;59(6):19–26].

2. Daly AF, Beckers A. The Epidemiology of Pituitary Adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2020;49(3):347–355. DOI: 10.1016/j.ecl.2020.04.002.

3. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):273–88. DOI: 10.1210/jc.2010-1692.

4. Fleseriu M, Lee M, Pineyro MM, et al. Giant invasive pituitary prolactinoma with falsely low serum prolactin: the significance of 'hook effect'. *J Neurooncol.* 2006;79(1):41–3. DOI: 10.1007/s11060-005-9108-7.

5. Raverot V, Perrin P, Chanson P, et al. Prolactin immunoassay: does the high-dose hook effect still exist? *Pituitary.* 2022;25(4):653–657. DOI: 10.1007/s11102-022-01246-8.

6. Petersenn S, Giustina A. Diagnosis and management of prolactinomas: current challenges. *Pituitary.* 2020;23(1):1–2. DOI: 10.1007/s11102-019-01025-y.

7. Illovayskaya IA, Ukhanova YA. Hyperprolactinemia and pituitary adenoma: management of patients. *FOCUS Endocrinologia.* 2021;4:15–18. In Russian [Иловайская И.А., Уханова Ю.А. Синдром гиперпролактинемии и аденомы гипофиза: тактика ведения пациентов. *FOCUS Эндокринология.* 2021;4:15–18]. DOI: 10.47407/ef2021.2.4.0044.

8. Bengtsson OF, Sunnergren O, Segerhammar I. Remission, complications, and overall survival in transsphenoidal pituitary surgery—a Swedish single-center experience of 578 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2023;165(3):685–692. DOI: 10.1007/s00701-022-05456-8.

Информация об авторах:

Цибберкин Александр Иванович, врач-эндокринолог, ассистент кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тимкина Наталья Владимировна, врач-эндокринолог, младший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Заячковский Никита Анатольевич, врач-нейрохирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пальцев Артем Александрович, к.м.н., врач-нейрохирург, заведующий нейрохирургическим отделением № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института эндокринологии, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории нейроэндокринных опухолей, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Tsiberkin Alexander I., MD, Endocrinologist, Assistant of the Department of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Timkina Natalya V., MD, Endocrinologist, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Endocrinology, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Zayachkovskiy Nikita A., MD, Neurosurgeon of the Department of Neurosurgery No 6, Almazov National Medical Research Centre;

Paltsev Artem A., MD, PhD, Head of the Department of Neurosurgery No 6, Almazov National Medical Research Centre;

Grineva Elena N., D.M.Sc., Professor, Head of Institute of Endocrinology, Leading Research Scientist of Research Laboratory of Neuroendocrinology, World-Class Research Center for Personalised medicine, Almazov National Medical Research Centre.