



Том 4

№ 6

2024

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

# РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

Главный редактор  
Академик РАН  
Шляхто Евгений Владимирович





Том 4

№ 6

2024

# 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

УЧРЕДИТЕЛЬ:



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

## РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

18+

**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 — 1000 экземпляров.

Тематическая рассылка  
по специалистам.

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

Издатель: ФОНД «ФОНД АЛМАЗОВА»  
Адрес редакции и издателя:  
197341, Санкт-Петербург,  
ул. Аккуратова, д. 2  
Тел.: + 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](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, 2024.

Выход в свет 18.12.2024. Свободная цена

THE FOUNDER:



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

## RUSSIAN JOURNAL FOR PERSONALIZED MEDICINE

18+

**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: 1,000 copies.

Distribution to specialists.

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

Publisher: FOUNDATION "ALMAZOV FOUNDATION"  
Address of editorial office and publishing house: 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](mailto:pm@almazovcentre.ru).

The subscription code in the Rospechat catalogue is 79638.

Previous issues: [http://www.almazovcentre.ru/?page\\_id=78357](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 Medical Research Centre, 2024.

Published December 18, 2024. Open price

# СОДЕРЖАНИЕ

## КАРДИОЛОГИЯ

464 Алексеева Д. Ю., Фетисова С. Г.,  
Первунина Т. М., Конради А. О., Вершинина Т. Л.,  
Ситникова К. А., Васичкина Е. С.

**РЕГИСТР КАК ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ  
ЭКОНОМИЧЕСКИХ ЗАТРАТ  
НА ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО  
ВОЗРАСТА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ  
КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

477 Топанова А. А., Сироткина О. В.,  
Клименкова О. А., Вавилова Т. В.

**ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОГО ПОСТУПЛЕНИЯ  
ВИТАМИНА К НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ  
ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ**

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

485 Сироткина О. В., Вавилова Т. В.,  
Кухарчик Г. А., Пармон Е. В., Поспелова М. Л.,  
Липатова Е. Г.

**ПОДГОТОВКА КАДРОВ ДЛЯ  
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ  
В СОВРЕМЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ**

## ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

495 Николаева А. Э., Поспелова М. Л.,  
Красникова В. В., Маханова А. М., Тонян С. Н.,  
Ефимцев А. Ю., Левчук А. Г., Труфанов Г. Е.,  
Войнов М. С., Самочерных К. А.,  
Алексеева Т. М.

**ВОКСЕЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ  
СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЧАСТЬ 1)**

504 Николаева А. Э., Поспелова М. Л.,  
Красникова В. В., Маханова А. М., Тонян С. Н.,  
Ефимцев А. Ю., Левчук А. Г., Труфанов Г. Е.,  
Войнов М. С., Самочерных К. А.,  
Алексеева Т. М.

**ВОКСЕЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ  
СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА  
У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЧАСТЬ 2)**

## НЕЙРОХИРУРГИЯ

517 Леонтьев С. С., Симакова М. А.,  
Лукинов В. Л., Пищулов К. А., Абрамян Л. К.,  
Угольников Е. А.

**РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
ВТЭО НА ОСНОВЕ АВТОМАТИЧЕСКИ  
ОТОБРАННЫХ ПРИЗНАКОВ У ПАЦИЕНТОВ  
С ГЛИОМОЙ**

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

531 Соколенко А. В., Климшина Л. Р.,  
Никитина И. Л.

**РЕДКАЯ МОНОГЕННАЯ ПРИЧИНА  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

# CONTENT

## CARDIOLOGY

464 Alekseeva D. Yu., Fetisova S. G., Pervunina T. M., Konradi A. O., Vershinina T. L., Sitnikova K. A., Vasichkina E. S.  
**REGISTRY AS A TOOL FOR ASSESSING ECONOMIC COSTS OF MANAGING PEDIATRIC PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY**

477 Topanova A. A., Sirotkina O. V., Klimenkova O. A., Vavilova T. V.  
**EFFICIENCY AND SAFETY OF ANTICOAGULANT THERAPY IN WARFARIN-TREATED PATIENTS – THE INFLUENCE OF DIETARY VITAMIN K INTAKE**

## PUBLIC HEALTH, ORGANIZATION AND SOCIOLOGY OF HEALTHCARE

485 Sirotkina O. V., Vavilova T. V., Kukharchik G. A., Parmon E. V., Pospelova M. L., Lipatova E. G.  
**TRAINING OF SPECIALISTS FOR PERSONALIZED MEDICINE IN A MODERN MEDICAL UNIVERSITY**

## RADIOLOGY

495 Nikolaeva A. E., Pospelova M. L., Krasnikova V. V., Mahanova A. M., Tonyan S. N., Efimtsev A. Yu., Levchuk A. G., Trufanov G. E., Voynov M. S., Samochernykh K. A., Alekseeva T. M.  
**VOXEL-BASED MORPHOMETRY IN THE ASSESSMENT OF BRAIN CONDITION IN PATIENTS AFTER BREAST CANCER TREATMENT (PART 1)**

504 Nikolaeva A. E., Pospelova M. L., Krasnikova V. V., Mahanova A. M., Tonyan S. N., Efimtsev A. Yu., Levchuk A. G., Trufanov G. E., Voynov M. S., Samochernykh K. A., Alekseeva T. M.  
**VOXEL-BASED MORPHOMETRY IN THE ASSESSMENT OF BRAIN CONDITION IN PATIENTS AFTER BREAST CANCER TREATMENT (PART 2)**

## NEUROSURGERY

517 Leontev S. S., Simakova M. A., Lukinov V. L., Pishchulov K. A., Abramyan L. K., Ugolnikova E. A.  
**DEVELOPMENT OF A VTE PREDICTION MODEL BASED ON AUTOMATICALLY SELECTED FEATURES IN GLIOMA PATIENTS**

## CLINICAL CASES

531 Sokolenko A. V., Klimshina L. R., Nikitina I. L.  
**RARE MONOGENIC CAUSE OF ARTERIAL HYPERTENSION**

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.12-053.2:330.13

## РЕГИСТР КАК ИНСТРУМЕНТ ОЦЕНКИ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ЗАТРАТ НА ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Алексеева Д. Ю., Фетисова С. Г., Первунина Т. М., Конради А. О.,  
Вершинина Т. Л., Ситникова К. А., Васичкина Е. С.

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

### Контактная информация:

Васичкина Елена Сергеевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава  
России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: vasichkinaelena@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.10.2024  
и принята к печати 31.10.2024

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одной из самых распространенных кардиомиопатий в педиатрической популяции: 2,9 на 100 000 детей. Ведение пациентов с ГКМП требует высоких затрат здравоохранения. Исследования на основе данных регистра играют все большую роль в принятии решений в области здравоохранения. **Цель исследования:** анализ экономических затрат со стороны государства на ведение пациентов детского возраста с ГКМП по данным регистра пациентов детского возраста. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на базе отделения детской кардиологии и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В настоящий момент в электронный регистр ГКМП у детей внесены данные о 159 детях, среди них 52 (34 %) девочки. Средний возраст дебюта заболевания составил 5 лет [0; 11], также 68 (44,4 %) детей имели дебют гипертрофии миокарда в возрасте до 1 года жизни. Были рассчитаны медицинские затраты, которые включали прямые затраты на лекарственную терапию, хирургические методы лечения (имплантация кардиовертера-дефибриллятора и миоэктомия) и госпитализацию, а также не прямые затраты — стоимость родственного ухода; выплаты пенсий по инвалидности, ущерб по показателю внутреннего валового продукта (ВВП), возникающий в связи со смертью пациентов в течение периода наблюдения. **Результаты.** Общая величина экономических затрат в течение года, обусловленных ГКМП, с позиции государства составила 107,8 млн руб., из них прямые медицинские затраты — 27,96 млн руб., прямые немедицинские затраты — 13,17 млн руб. и косвенные (непрямые) затраты — 66,7 млн руб. Основная доля экономического бремени (61,8 %) была

обусловлена косвенными затратами. Прямые медицинские затраты составили только 26 % от всех экономических затрат. Средние затраты на 1 пациента на родственный уход составили 11 263,89 руб., а их общая величина на всю группу пациентов с ГКМП была равна 1,04 млн руб. **Заключение.** Полученные в нашем исследовании промежуточные результаты позволяют оценить экономические затраты со стороны государства на ведение пациентов с ГКМП. Оптимизация использования ресурсов поможет сократить будущие расходы государства на здравоохранение.

**Ключевые слова:** внезапная сердечная смерть, внутренний валовой продукт, гипертрофическая кардиомиопатия, регистр пациентов, экономические затраты, экономический ущерб

*Для цитирования:* Алексеева Д.Ю., Фетисова С.Г., Первунина Т.М. и др. Регистр как инструмент оценки экономических затрат на ведение пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(6):464-476. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-464-476. EDN: GJAFJE

## REGISTRY AS A TOOL FOR ASSESSING ECONOMIC COSTS OF MANAGING PEDIATRIC PATIENTS WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

Alekseeva D. Yu., Fetisova S. G., Pervunina T. M., Konradi A. O.,  
Vershinina T. L., Sitnikova K. A., Vasichkina E. S.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Vasichkina Elena S.,  
Almazov National Medical Research  
Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: vasichkinalena@mail.ru

Received 14 October 2024; accepted  
31 October 2024

### ABSTRACT

**Background.** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common form of cardiomyopathy in children, with an estimated annual incidence of 2.9 per 100,000 children. The management of patients with HCM requires high healthcare costs. Registry-based medical research is an important tool in assessing health care decision making. **Objective.** To analyze the costs of the state for the management of pediatric HCM based on the data of the pediatric patient registry. **Materials and methods.** The study was performed on the

basis of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of the Almazov National Medical Research Centre. Currently, the electronic database includes information on 159 children with HCM, including 52 (34 %) girls. The mean age of onset of HCM was 5 years [0; 11], and 68 (44.4 %) children had the onset of myocardial hypertrophy before the age of 1 year. Medical costs included direct medical costs of drug therapy, surgical treatments (implantation of a cardioverter-defibrillator and myectomy) and hospitalization, and indirect costs which included the costs of family caregiving; social benefits due to disability, and death impact on the gross domestic product. **Results.** The total economic impact of HCM in the context of government spending, is RUB 107.8 million, including medical costs of RUB 27.96 million, direct nonmedical costs of RUB 13.17 million, and indirect costs of RUB 66.7 million. Indirect costs accounted for the lion's share (61.8 %) of economic impact. Direct medical costs were 26 % of economic impact. The average impact of family caregiving accounted to RUB 11,263.89, and total value were RUB 1.04 million. **Conclusion.** The intermediate results of our study allow to estimate the economic impact of pediatric HCM to the state. Optimization of financial resource use will help reduce the economic impact on the state to the healthcare sector in the future.

**Key words:** economic costs, economic damage, gross domestic product, hypertrophic cardiomyopathy, patient registry, sudden cardiac death

*For citation: Alekseeva DYu, Fetisova SG, Pervunina TM, et al. Registry as a tool for assessing economic costs of managing pediatric patients with hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(6):464-476. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-464-476. EDN: GJAFJE*

**Список сокращений:** ВВП — внутренний валовой продукт, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ТС — трансплантация сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.

## ВВЕДЕНИЕ

Тенденции современной медицины — это повышение эффективности и безопасности лечения, стандартизация предоставляемых услуг и систем здравоохранения в целом [1]. Одним из инструментов реализации данных задач являются создание и ведение регистров пациентов с разными нозологиями [1].

Регистр пациентов — это организованная система сбора, анализа и хранения информации о пациентах, имеющих конкретное заболевание, находящихся в определенном клиническом состоянии

или получающих/получивших конкретное лечение, которые взяты на учет в системе здравоохранения [1, 2].

Ведение регистров позволяет получить демографические и клинические данные, данные о течении заболевания, эффективности различных медикаментозных и немедикаментозных схем лечения (влияние на продолжительность и качество жизни, «затраты-эффективность» и т. д.), их безопасности (частота осложнений и нежелательных явлений), а также статистику исходов. Данная информация может быть использована для усовершенствования алгоритмов диагностики, лечения и профилактики неблагоприятных исходов.

Немаловажным является использование полученных результатов для оценки экономических затрат на ведение данной патологии, решения ряда организационных вопросов (оценки потребности и обеспеченности лекарственной и высокотехнологической медицинской помощью) и научно-исследовательских задач (клинические рекомендации, публикации и т. д.) [1].

С целью изучения всех затрат, связанных с ведением пациентов с определенным заболеванием на всех этапах оказания медицинской помощи, а также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью, используется метод анализа «стоимости болезни» [1]. Анализ «стоимости болезни» учитывает как затраты, которые были непосредственно понесены в связи с терапией заболевания, так и упущенный доход государства, связанный с временной или постоянной потерей трудоспособности пациентов, выраженный через потери ВВП, выплаты больничных листов, пособий по инвалидности и др. [1].

В ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с 2020 года ведется регистр кардиомиопатий у детей. В 2021 году была получена государственная регистрация базы данных «Регистр пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП)», номер свидетельства: 2021621296, дата регистрации: 18.06.2021 [3].

ГКМП является одной из самых распространенных кардиомиопатий в педиатрической популяции [4]. По данным литературы, ее распространенность составляет 2,9 на 100 000 детей, а ежегодная заболеваемость — 0,3–0,5 на 100 000 детей [5–7].

Причины ГКМП в педиатрической группе разнообразны. В большинстве случаев гипертрофическая кардиомиопатия связана с мутациями 23 генов, кодирующих саркомерные белки, преимущественно тяжелую цепь  $\beta$ -миозина (MYH7) и миозин-связывающий белок С (MYBPC3) [8]. Однако около 30 % случаев гипертрофии миокарда у детей ассоциировано с системными расстройствами, такими как РАСопатии (генетические состояния,

вызванные мутациями в генах пути RAS/митоген-активируемой протеинкиназы), метаболическими, нервно-мышечными и митохондриальными заболеваниями [9]. Клинические проявления, течение, ответ на терапию и прогноз заболевания существенно различаются в этих группах, требуя от нас персонифицированного подхода к формированию стратегии ведения пациентов в зависимости от этиологии гипертрофии миокарда [7, 14–17].

Известно, что неблагоприятный прогноз ГКМП обусловлен двумя основными причинами: ВСС и смертью от прогрессирующей сердечной недостаточности (СН) [12, 13, 18, 19].

Застойная сердечная недостаточность (СН) на фоне прогрессирующей гипертрофии миокарда становится причиной частых госпитализаций ребенка, инвалидизации и ухудшает прогноз заболевания [14, 17].

Смертность при данной патологии у детей, вне зависимости от этиологии гипертрофии, достигает 1–2,5 % в год [5, 15, 19, 20].

Применение бета-блокаторов и имплантация кардиовертера-дефибриллятора помогают снизить риск ВСС у педиатрических пациентов с ГКМП, но при этом прогнозирование ВСС остается сложной задачей [10, 13, 15, 17, 19, 22].

Для лиц с тяжелым фенотипом заболевания становятся необходимы инвазивные и, следовательно, дорогостоящие методы лечения, такие как миэктомия и трансплантация сердца (ТС).

В целом ведение пациентов с ГКМП требует высоких затрат здравоохранения [19, 23].

Следует отметить, что исследования на основе регистров, которые активно внедряются в по-



Рис. 1. Дизайн анализа «стоимости болезни»

Figure 1. Design of the “cost of disease” analysis

следнее десятилетие, играют все большую роль в принятии решений в области здравоохранения [24, 25]. Так, в последние годы в зарубежной литературе представлены результаты анализа нескольких регистров и многоцентровых исследований у пациентов с ГКМП, в том числе с оценкой экономического бремени для экономики страны [19, 23, 27]. К сожалению, в отечественной литературе мы не встретили данных о ведении подобных регистров в педиатрической популяции, в том числе с оценкой экономического бремени.

В связи с этим целью настоящего исследования стал анализ экономических затрат со стороны государства на ведение пациентов детского возраста с ГКМП по данным регистра пациентов детского возраста с ГКМП № 2021621296.

Нами были рассчитаны медицинские затраты, которые включали прямые затраты на лекарственную терапию, хирургические методы лечения (имплантация кардиовертера-дефибриллятора и миоэктомия) и госпитализацию, а также не прямые затраты — стоимость родственного ухода; выплаты пенсий по инвалидности, ущерб по показателю внутреннего валового продукта (ВВП), возникающий в связи со смертью пациентов в течение периода наблюдения (рис. 1).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий момент в электронный регистр ГКМП у детей внесены данные о 159 пациентах, среди них 52 (34 %) девочки. Средний возраст дебюта заболевания составил 5 лет [0; 11], также 68 (44,4 %) детей имели дебют гипертрофии миокарда в возрасте до 1 года жизни. Обструктивная форма ГКМП выявлена у 54 (35,3 %) детей.

Наиболее частыми структурными изменениями сердца, кроме утолщения стенок миокарда левого и правого желудочков, стало наличие дилатации левого предсердия: у 35 (22,9 %) пациентов. Бивентрикулярная гипертрофия диагностирована у 35 (22,9 %) пациентов с ГКМП, и преимущественно встречалась у детей с дебютом заболевания на первом году жизни по сравнению с более поздней манифестацией (соотношение 5:1).

По данным ЭКГ и суточного мониторирования ЭКГ желудочковая экстрасистолия была зарегистрирована у 65 детей (42,8 %), в том числе у 11 из них — парная ЖЭ. Желудочковая тахикардия была зарегистрирована у 12 (7,6 %) пациентов, медиана возраста выявления ЖТ составила 14,5 [13,0; 16,0] года. Синкопальные состояния отмечались у 11 (6,9 %) детей.

В исследуемой популяции преобладали первый и второй классы хронической сердечной недостаточности (ХСН) — 43 (28,1 %) и 96 (62,8 %) пациентов соответственно. В 9,1 % случаев (n = 14) имелись тяжелые проявления сердечной недостаточности, что соответствовало третьему и четвертому классам ХСН.

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 120 детей. У 108 (70,6 %) обнаружены причинные мутации, в 12 (7,8 %) случаях по результатам молекулярно-генетического исследования вариантов, которые могут быть ассоциированы с ГКМП, обнаружено не было.

В группе с обнаруженными мутациями (n = 108) была выявлена большая представленность мутаций в генах саркомерных белков — 70 (64,8 %), РАСопатии — 17 (15,8 %), в остальном 21 (19,4 %) случае — другие мутации.

Терапию бета-блокаторами получали 117 (73,6 %) пациентов, 19 (12 %) — терапию ХСН (табл. 1).

**Таблица 1. Основные изучаемые параметры пациентов с ГКМП (n = 159)**

**Table 1. The main studied parameters of patients with HCM (n = 159)**

Данные регистра	Количество	%
Терапия бета-блокаторами	117	73,6 %
Терапия ХСН	19	12 %
ИКД-терапия	18	11,7 %
Миоэктомия	12	7,5 %
Статус «ребенок-инвалид»	53	33 %
Летальный исход	14	8,9 %

В связи с выраженной обструкцией выходного тракта ЛЖ 12 (7,5 %) детям с ГКМП проведено оперативное лечение в виде иссечения гипертрофированных мышц выходного отдела ЛЖ по Морроу, средний возраст на момент миоэктомии составил 13 лет [7,3; 13,8]. У двоих (1,25 %) детей ранний послеоперационный период осложнился миокардиальной слабостью, а также рефрактерными желудочковыми нарушениями ритма, что и послужило причинами летального исхода в обоих случаях.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) была проведена 18 (11,7 %) детям с саркомерными мутациями, средний возраст на момент операции составил 15 лет [13; 16]. Во всех случаях имплантацию проводили в качестве первичной профилактики ВСС в соответствии с расчетом риска ВСС при ГКМП у детей. Для детей от 16 до 18 лет использовали калькулятор HCM-Risk SCD calculator, от 1 до 16 лет — HCM-risk-Kids SCD calculator.

За время наблюдения летальный исход зафиксирован у 14 (8,9 %) пациентов, средний возраст на момент летального исхода составил 5 [0,8; 12] лет.

Детей-инвалидов было 53 (33 %) (табл. 1).

Величина экономических затрат оценивалась на уровне 2023 года, условно предполагали, что в течение всего периода, для которого проводится оценка ущерба, затраты будут аналогичными 2023 году.

При экономическом анализе расчет затрат на лекарственную терапию основывался на сведениях о частоте назначения групп препаратов, определенных в соответствии с используемыми схемами лечения пациентов, и данных на основе результатов анализа государственных закупок за 2023 г.

Стоимость одной госпитализации была рассчитана на основании базового норматива финансирования на одну госпитализацию в рамках программы обязательного медицинского страхования в 2023 г. Также были рассчитаны затраты по программе госгарантий за 2023 г. для пациентов, которым были имплантированы ИКД (1 149 018,00 руб.) и выполнена миоэктомия (539 303,00 руб.).

Оценка прямых немедицинских затрат была проведена на основании размера ежемесячной выплаты на ребенка-инвалида. Размер пенсии определили на основании открытых данных Пенсионного фонда РФ о величине социальной пенсии на ребенка-инвалида в 2023 г. — 17 167, 83 руб., а также ежемесячной денежной выплаты — 3540,76 руб.

Нам не удалось найти данные о методологии расчета стоимости родственного ухода. В связи с этим стоимость 1 ч. родственного ухода была принята равной стоимости 1 ч. работы социального работника в 2023 г. — 192,76 руб., рассчитанной на основании данных Росстата о средней заработ-

ной плате социальных работников — 31 693 руб. и среднем числе рабочих часов в год (в 2023 г. — 1973 рабочих часа при 40-часовой рабочей неделе).

Оценку выплат по причине временной нетрудоспособности осуществляли на основании данных о среднемесячной заработной плате в 2023 г. (73 709 руб.) по информации Росстата. Дневной заработок исходя из числа рабочих дней в месяце составил 3586,81 руб. Оценку недополученного ВВП проводили на основании данных о доле оплаты труда наемных работников в составе ВВП — 40,3 % по состоянию на 2023 г., по информации Росстата. Для определения потери ВВП за 1 день временной нетрудоспособности значение дневной заработной платы умножали на 40,3 %.

Для расчета экономического ущерба от смертности человека были определены упущенная выгода в связи с недопроизводством ВВП в результате выбытия работника из производственного процесса, а также оценка стоимости потерянных лет жизни.

Так как с точки зрения экономики население представляет собой трудовые ресурсы, а экономическая выгода связана только с действительными и потенциальными производителями ВВП, используется такой показатель при расчете затрат, как оценка стоимости потерянных лет жизни.

Следует отметить, что данный показатель отражает ценность каждой жизни вне зависимости от того, занят человек в экономике, является ли он производителем товара или нет. Стоимость лет, потерянных в результате смерти, показывает, какие экономические потери несет общество в результате смерти человека, не дожившего до возраста средней продолжительности жизни [28].

При вычислении затрат, обусловленных смертностью работающего населения, учитывается как упущенная выгода в производстве ВВП, так и оценка стоимости потерянных лет жизни [28].

Учитывая демографическое старение населения и прогнозируемое уменьшение в будущем трудоспособного населения, вклад труда инвалидов в экономику страны становится наиболее актуальным [29]. Современное развитие технологий и части производства позволяет данной категории лиц вносить полноценный вклад в рост ВВП. В связи с этим мы рассчитали экономические потери в результате смерти пациентов с ГКМП моложе трудоспособного возраста.

Так, величина экономического ущерба в результате смерти пациентов моложе трудоспособного возраста определяется по формуле [28].

$$Mnit = Pnit + nit \times ВВПt \times S, 0 \leq i < 16,$$

где  $Mnit$  — экономический ущерб в результате смерти  $n$  числа людей в возрасте  $i$  в году  $t$  (причем

$i < 16$  лет);  $Pnit$  — стоимость лет, потерянных в результате смерти  $n$  числа людей в возрасте  $i$  в году  $t$ ;  $ВВП_t$  — валовой внутренний продукт на одного занятого в экономике в году  $t$ ;  $S$  — средний трудовой стаж.

Величина ВВП на душу населения для расчета экономического ущерба в результате недопроизводства ВВП по причине смерти лиц, не достигших трудоспособного возраста, была принята, как указывалось ранее, за 2023 г. и составила по данным Росстата 36 250,00 доллара.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Анализ выживаемости проводили методом Каплана-Мейера. Относительный риск рассчитывался для оценки влияния определенных факторов на выживаемость. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Количественные данные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, при этом в качестве меры дисперсии были выбраны 25-й и 75-й процентиля.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

За время наблюдения летальный исход был у 14 (8,9 %) пациентов, средний возраст на момент ле-

тального исхода составил 5 [0,8; 12] лет. Основными причинами смерти были прогрессирование сердечной недостаточности в 10 (6,3 %) случаях, у 4 (2,5 %) пациентов — ВСС. Трансплантация сердца была проведена двум пациентам (1,25 %) в возрасте 16 и 20 лет соответственно. Пациент 20 лет скончался через несколько дней в результате острого отторжения трансплантата.

Медиана возраста летального исхода вследствие прогрессирования сердечной недостаточности составила 1,5 [0,7; 6,0] года, ВСС — 12 [12,0; 13,5] лет ( $p < 0,05$ ). Общая выживаемость к 5 годам жизни среди всех детей составила 95,4 % [95ДИ 97,2–93,7 %], к 10 годам жизни — 93,8 % [95ДИ 95,8–91,8 %] (рис. 2).

Принимая во внимание, что продолжительность жизни детей с ГКМП определяется этиологией гипертрофии, мы рассчитали ее в разных группах; была получена достоверная разница по уровню выживаемости и медиане летального исхода (рис. 3).

Так, дети с саркомерными мутациями имели более благоприятный прогноз, в настоящий момент живы 64 (92,8 %) ребенка. Выживаемость у пациентов из группы РАСопатий составила 76,5 % ( $n = 13$ ), а у лиц с врожденными нарушениями метаболизма — 71,5 % ( $n = 10$ ). Пятилетняя выживаемость в группе детей с саркомерными мутациями соста-

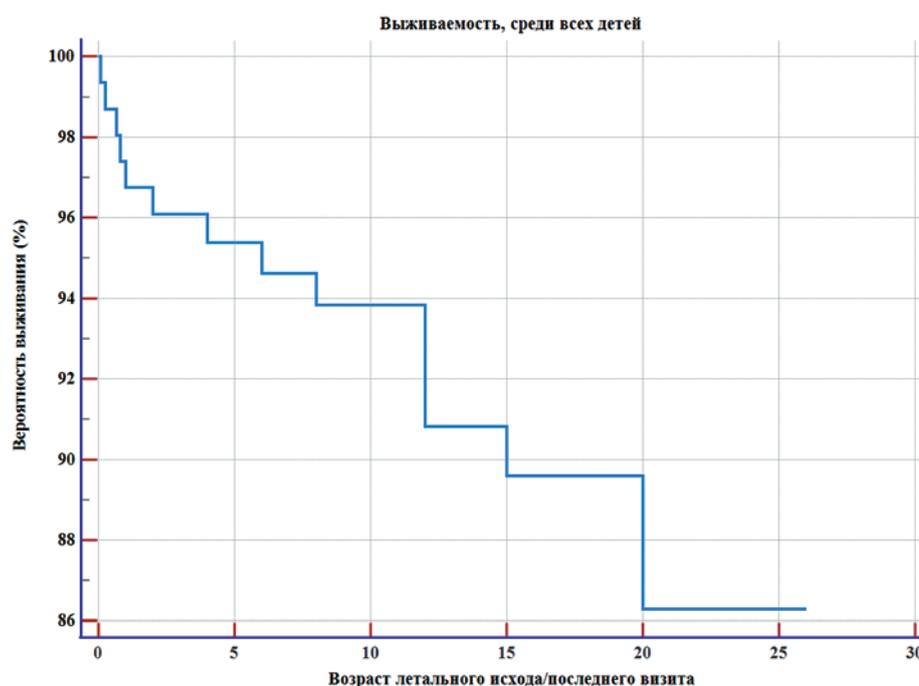


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов с ГКМП

Figure 2. Overall survival of patients with HCM

вила 100 % и 98,4 % [95ДИ 99,5–96,7 %] — в течение 10 лет. Медиана летального исхода в данной группе — 12 [10,5; 16,3] лет.

Среди детей с РАСопатиями выживаемость в течение первых 5 лет жизни составила 75 % [95ДИ 85,0–64,9 %], после 5 лет жизни, по данным нашего исследования, неблагоприятных событий зарегистрировано не было. Возраст летального исхода у пациентов из группы РАСопатий в среднем составлял 0,8 [0,6; 1,7] года. Для детей с метаболическими нарушениями 5-летняя выживаемость составила 85,7 % [95ДИ 95,1–76,3 %], а к 10-летнему возрасту — 77,9 % [95ДИ 89,1–66,2 %]. Медиана летального исхода в группе детей с метаболическими нарушениями — 1,5 [0,9; 9,4] года.

### РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА ЭКОНОМИЧЕСКИХ ЗАТРАТ

В структуре медицинских затрат основные расходы были связаны с госпитализациями (27,9 млн руб., или 99,9 %). При этом прямые медицинские затраты составили только 26 % от всех экономических затрат, обусловленных ГКМП у пациентов детского возраста, по данным регистра, за одну госпитализацию за 2023 г. Следует отметить, что при оценке стоимости госпитализации

по группе пациентов были учтены все варианты терапии, в том числе медикаментозная, миоэктомия и имплантация ИКД в течение одного эпизода госпитализации за 2023 г. (табл. 2).

Экономические затраты в связи с временной нетрудоспособностью лиц трудоспособного возраста (родители) в связи с уходом за больным ребенком в год составили 1 932 606,76 руб. из расчета на один эпизод госпитализации в 2023 г.

Стоимость лет, потерянных в результате смерти, составила — 42,15 млн руб.

Экономический ущерб от смертности в возрасте до 16 лет был равен 66,72 млн руб.

Таким образом, общая величина экономических затрат в течение года, обусловленных ГКМП, с позиции государства составила 107,8 млн руб., из них прямые медицинские затраты — 27,96 млн руб., прямые немедицинские затраты — 13,17 млн руб. и косвенные (непрямые) затраты — 66,7 млн руб. (табл. 3).

Основная доля экономического бремени — 61,8 % — была обусловлена косвенными затратами (рис. 3, 4).

Следует отметить, что, по нашим данным, средние затраты на одного пациента на родственник уход были относительно невелики и составили 11 263,89 руб., а их общая величина на всю группу пациентов с ГКМП была равна 1,04 млн руб.

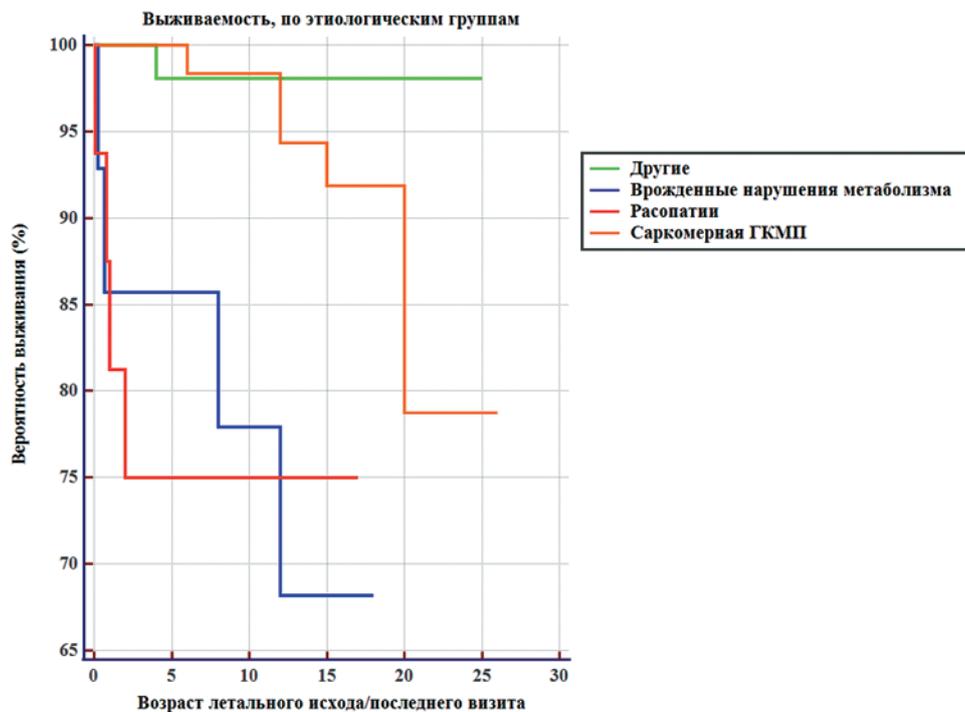


Рис. 3. Выживаемость в зависимости от этиологии ГКМП у детей

Figure 3. Survival rate by etiology of HCM in children

Таблица 2. Прямые затраты на одного пациента, связанные с видами лечения

Table 2. Direct costs per patient associated with types of treatment

Параметры	Медикаментозная терапия	ИКД-терапия	Миоэктомия
Прямые затраты на одного пациента (руб.)	88 488,61	1 149 018,00	539 303,00

Таблица 3. Результаты экономических затрат из расчета одной госпитализации в 2023 г. с позиции государства

Table 3. Results of state-level economic costs for one hospitalization in 2023

Виды затрат	Величина затрат, руб.
	В среднем на одного пациента
Прямые медицинские затраты	175 832,45
в т. ч. на лекарства	41,86
на госпитализацию	314 055,00
Косвенные затраты	419 184,088
Прямые немедицинские затраты (инвалидность)	248 503,08
Итого	<b>677 849,15</b>
Затраты на родственный уход	11 263,89



Рис. 4. Структура экономических затрат с позиции государства, обусловленных ГКМП у пациентов детского возраста по данным регистра за одну госпитализацию за 2023 г.

Figure 4. The structure of state-level economic costs for one hospitalization in 2023, according to the HCM registry

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целью исследований в области здравоохранения являются получение знаний о диагностической и терапевтической помощи при конкретных заболеваниях, а также научная оценка методов лечения и выработка рекомендаций по улучшению алгоритмов ведения определенных групп населения [30].

В зависимости от количества использованных переменных регистры пациентов по конкретным заболеваниям, например регистр детей с ГКМП, предоставляют важную информацию о практике применения высокотехнологичных методов обследования и высокоспециализированной помощи [15, 16, 19, 23, 25–27].

Превалирующая часть пациентов в нашем исследовании получала консервативную терапию (более 70 %), одна десятая — такие высокотехнологичные методы лечения, как миоэктомия и/или ИКД.

Летальный исход был зарегистрирован у 9 % пациентов с ГКМП, а треть детей была признана инвалидами. Безусловно, и смерть в детском возрасте, и инвалидизация населения представляют серьезную проблему как общественного здравоохранения, так и государства в целом. Срочность выявления эффективных механизмов снижения риска инвалидизации и летального исхода является актуальной проблемой для страны.

Следует отметить, что данные об экономических последствиях той или иной нозологии критически важны в современном мире для надлежащего использования ресурсов здравоохранения при предоставлении оптимальной терапии. Анализ совокупных затрат на ведение конкретного заболевания является достаточно гибким методом [1].

Нами была предпринята попытка оценить стоимость совокупных затрат на ведение 1 среднестатистического пациента детского возраста с ГКМП.

Полученные в нашем исследовании результаты продемонстрировали, что экономические затраты со стороны государства на группу детей с ГКМП, по данным регистра, из расчета одной госпитализации за 2023 г. составили 107,8 млн руб. При этом из них 27,95 млн руб. было потрачено на госпитализацию и принятые схемы лечения пациентов с ГКМП согласно тарифам 2023 г., 13,17 млн руб. приходится на выплаты пенсий детям-инвалидам.

Как отмечали в своем исследовании О. М. Драпкина с соавторами, оценка непрямых экономических затрат в связи с заболеваниями ограничивается лишь оценкой ущерба ВВП [18]. При грубом

подсчете ущерб ВВП для государства из расчета одного эпизода госпитализации за 2023 г. составил 66,7 млн руб.

По мере дальнейшего развития медицинской помощи, включая открытие новых терапевтических средств (генная терапия, блокаторы миозина), будут происходить дальнейшие изменения функционального статуса, исходов заболевания, качества жизни у пациентов с ГКМП, что безусловно окажет влияние на «стоимость заболевания».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование проведено на небольшой когорте больных детского возраста с ГКМП, но, тем не менее, в регистр были включены пациенты, которые получили все виды современной терапии, а также имели все возможные сценарии развития заболевания.

Полученные в нашем исследовании промежуточные результаты позволяют оценить экономические затраты на ведение пациентов с ГКМП.

В целом, потенциал высококачественного анализа на основании регистра является перспективным инструментом управления как научными исследованиями, так и здравоохранением страны в целом. Оптимизация использования ресурсов поможет сократить будущие расходы государства на здравоохранение.

### Ограничения исследования

Это исследование имеет несколько важных ограничений. Во-первых, размер когорты пациентов был относительно небольшим. Во-вторых, мы анализировали только данные об одном стационарном эпизоде, без расчета затрат на диагностику, без расчета использования ресурсов в амбулаторных условиях. В-третьих, нами не проводилась оценка качества жизни.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022). / The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated 04/20/2022).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Yagudina RI, Litvinenko MM, Sorokovikov IV. Patient registers: structure, functions, possibilities of use // *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2011. No. 4. In Russian [Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011. № 4]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/registry-patsientov-struktura-funktsii-vozmozhnosti-ispolzovaniya> (дата обращения: 26.10.2024).
2. Gliklich RE, Dreyer NA, eds. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide*. (Prepared by Outcome DEClDE Center [Outcome Sciences, Inc. dba Outcome] under Contract No. HNSA290200500351TO1.) AHRQ Publication No. 07-ENC001-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2007.
3. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021621296 Российская Федерация. Регистр пациентов детского возраста с гипертрофической кардиомиопатией: № 2021621146: заявл. 07.06.2021: опублик. 18.06.2021 / Е. С. Васичкина, Т. С. Ковальчук, С. Г. Фетисова и др.; заявитель — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — EDN MСYMEQ.
4. Chan W, Yang S, Wang J, et al. Clinical characteristics and survival of children with hypertrophic cardiomyopathy in China: A multicentre retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022;49:101466. Published 2022 May 27. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101466.
5. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, et al. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents: A nationwide study in Finland. *Am. J. Epidemiol*. 1997; 146:385–393. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009291.
6. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, et al. The Incidence of Pediatric Cardiomyopathy in Two Regions of the United States. *N. Engl. J. Med*. 2003;348:1647–1655. DOI: 10.1056/NEJMoa021715.
7. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N. Engl. J. Med*. 2003;348:1639–1646. DOI: 10.1056/NEJMoa021737.
8. Seidman CE, Seidman JG. Identifying sarcomere gene mutations in hypertrophic cardiomyopathy: a personal history. *Circ Res* 2011;108:743–750. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223834.
9. Mel'nik OV, Gudkova AY, Verzhinina TL, et al. Clinical polymorphism of rasopathies in the conditions of the pediatric cardiology department. *Consilium Medicum*. 2017; 19(12):100–104. In Russian [Мельник О.В., Гудкова А.Я., Вершинина Т.Л. и др. Клинический полиморфизм РАСопатий в условиях детского кардиологического отделения. *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19, № 12. С. 100–104]. DOI 10.26442/2075-1753\_19.12.100-104. — EDN LBERSX.
10. Östman-Smith I, Sjöberg G, Alenius Dahlqvist J, et al. Sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy is best predicted by a combination of electrocardiogram risk-score and HCMRisk-Kids score. *Acta Paediatr*. 2021 Nov;110(11):3105–3115. DOI: 10.1111/apa.16045. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34314540.
11. Chen H, Li X, Liu X, et al. Clinical and mutation profile of pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: results from a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 7;14(1):29. DOI: 10.1186/s13023-019-1010-z. PMID: 30732632; PMCID: PMC6367752.
12. Ostman-Smith I, Wettrell G, Keeton B, et al. Age- and gender-specific mortality rates in childhood hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2008 May;29(9):1160–7. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn122. Epub 2008 Apr 2. PMID: 18385119.
13. Maurizi N, Passantino S, Spaziani G, et al. Long-term Outcomes of Pediatric-Onset Hypertrophic Cardiomyopathy and Age-Specific Risk Factors for Lethal Arrhythmic Events. *JAMA Cardiol*. 2018 Jun 1;3(6):520–525. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0789. PMID: 29710196; PMCID: PMC6128509.
14. Norrish G, Kolt G, Cervi E, et al. Clinical presentation and long-term outcomes of infantile hypertrophic cardiomyopathy: a European multicentre study. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5057–5067. DOI:10.1002/ehf2.13573.
15. Marston NA, Han L, Olivotto I, et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2021;42(20):1988–1996. DOI:10.1093/eurheartj/ehab148.
16. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation*. 2018;138(14):1387–1398. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
17. Bogle C, Colan SD, Miyamoto SD, et al. American Heart Association Young Hearts Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young (Young Hearts). *Treatment Strategies for Cardiomyopathy in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*. 2023 Jul 11;148(2):174–195. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001151.

18. Maron BJ, Spirito P, Ackerman MJ, et al. Prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter-defibrillators in children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 9;61(14):1527–35. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.037. PMID: 23500286.
19. Green N, Chen Ya, O'Mahony C, et al. A cost-effectiveness analysis of hypertrophic cardiomyopathy sudden cardiac death risk algorithms for implantable cardioverter defibrillator decision-making, *European Heart Journal – Quality of Care and Clinical Outcomes*. Vol. 10. Issue 4. June 2024. P. 285–293. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad050>.
20. Norrish G, Ding T, Field E, et al. Development of a Novel Risk Prediction Model for Sudden Cardiac Death in Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM Risk-Kids). *JAMA Cardiol*. 2019 Sep 1;4(9):918–927. DOI: 10.1001/jamacardio.2019.2861. PMID: 31411652; PMCID: PMC6694401.
21. Norrish G, Ding T, Field E, et al. A validation study of the European Society of Cardiology guidelines for risk stratification of sudden cardiac death in childhood hypertrophic cardiomyopathy *Europace*. 2019;21: 1559–1565.
22. Ito Y, Sakaguchi H, Tsuda E, Kurosaki K. Effect of beta-blockers and exercise restriction on the prevention of sudden cardiac death in pediatric hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol*. 2024 Jun;83(6):407–414. DOI: 10.1016/j.jjcc.2023.11.009.
23. Jain SS, Li SS, Xie J, et al. Clinical and economic burden of obstructive hypertrophic cardiomyopathy in the United States, *Journal of Medical Economics*. 2021;24:1: 1115–1123. DOI: 10.1080/13696998.2021.1978242.
24. Schad F, Thronicke A. Real-World Evidence-Current Developments and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 16;19(16):10159. DOI: 10.3390/ijerph191610159.
25. Leiz M, Knorr M, Moon K, et al. CEDATA GPGE Study Group. How can patient registries facilitate guideline-based healthcare? A retrospective analysis of the CEDATA-GPGE registry for pediatric inflammatory bowel disease. *BMC Health Serv Res*. 2023 Jun 17;23(1):648. DOI: 10.1186/s12913-023-09639-6.
26. Jan A, Shah SMA, Rehman S, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and the cost of treatment. *J Updates Cardiovasc Med*. 2016 Jun;4(2):27–32. DOI:10.15511/ejcm.16.00231.
27. Yandrapalli S, Harikrishnan P, Andries G, et al. Differences in Short-Term Outcomes and Hospital-Based Resource Utilization Between Septal Reduction Strategies for Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *The Journal of Invasive Cardiology*. 2022 Jan;34(1):E8–E13. DOI: 10.25270/jic/21.00097. PMID: 34919530.
28. Общественное здоровье и экономика: монография / Б. Б. Прохоров и др.; под ред. Б. Б. Прохорова; Российская академия наук, Ин-т народнохозяйственного прогнозирования. М.: Макспресс, 2007. 287 с.
29. Il'ina LA, Karimova LK, Shapoval IV. The role of medical digital services in reducing the mortality rate of the region's able-bodied population. *Aktual'ny'e voprosy e'konomicheskoy teorii: razvitie i primeneniye v praktike social'no-e'konomicheskix preobrazovanij = Current issues of economic theory: development and application in practice of socio-economic transformations*. In Russian [Ильина Л.А., Каримова Л.К., Шаповал И.В. Роль медицинских цифровых сервисов в снижении смертности трудоспособного населения региона // Актуальные вопросы экономической теории: развитие и применение в практике социально-экономических преобразований. 2022. С. 118].
30. Neugebauer EAM, Schrappe M, Pfaff H, Glaeske G. *Versorgungsforschung. Unfallchirurg*. 2018;121(12):940–948. DOI: 10.1007/s00113-018-0563-y.

#### Информация об авторах:

Алексеева Дарья Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИО неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фетисова Светлана Григорьевна, младший научный сотрудник НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач — детский кардиолог отделения кардиологии и медицинской реабилитации Детского лечебно-реабилитационного комплекса Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Первунина Татьяна Михайловна, д.м.н., директор Института перинатологии и педиатрии, заведующий кафедрой перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий НИО артериальной гипертензии, заведующий кафедрой организации управления и экономики здравоохранения Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вершинина Татьяна Леонидовна, детский кардиолог высшей категории, заведующий отделением детской кардиологии и медицинской реабилитации Детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ситникова Ксения Алексеевна, клинический ординатор по специальности «Детская кардиология» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Васичкина Елена Сергеевна, д.м.н., руководитель НИЦ неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова», профессор кафедры перинатологии и педиатрии лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### **Authors information:**

Alekseeva Darya Yu., CM, Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine of the Almazov National Medical Research Centre;

Fetisova Svetlana G., Junior Researcher, Research Institute of Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases, World-Class Research Centre for Personalized Medicine; Pediatric Cardiologist, Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Pervunina Tatyana M., MD, pediatrician, Director of the Institute of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Konradi Alexandra O., PhD, MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director General for Research at the Almazov National Medical Research Centre; Head of the Research Institute of Arterial Hypertension, Head of the Department of Healthcare Management and Economics at the Institute of Medical Education at the Almazov National Medical Research Centre;

Vershinina Tatyana L., pediatric cardiologist of the highest category, Head of the Department of Pediatric Cardiology and Medical Rehabilitation of Perinatology and Pediatrics of the Almazov National Medical Research Centre;

Sitnikova Ksenia A., clinical resident in the specialty Pediatric Cardiology of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre;

Vasichkina Elena S., PhD, MD, Head of the Scientific Research Centre for Unknown, Rare and Genetically Caused Diseases of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine; Professor of the Department of Pediatric Diseases of the Medical Faculty of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 615.273.53:577.161.5

## ВЛИЯНИЕ ПИЩЕВОГО ПОСТУПЛЕНИЯ ВИТАМИНА К НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ

Топанова А. А.<sup>1</sup>, Сироткина О. В.<sup>1,2</sup>, Клименкова О. А.<sup>1,3</sup>,  
Вавилова Т. В.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская область, Россия

<sup>3</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностический центр для детей», Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Топанова Александра Александровна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: topanova@mail.ru

Статья поступила в редакцию 07.10.2024  
и принята к печати 25.10.2024

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Варфарин имеет широкую вариабельность ответа, зависящую от фармакогенетического профиля и поступления витамина К. **Цель.** Изучить количество поступающего с пищей витамина К, его влияние на эффективность и безопасность терапии варфарином у больных с различным фармакогенетическим профилем. **Материалы и методы.** В исследование были включены 34 человека, принимавшие варфарин, и 70 здоровых добровольцев, жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Потребление витамина К оценивали с помощью дневников питания, генетические варианты VKORC1, CYP2C9 и CYP4F2 определяли наборами компании «ДНК-технология» на детектирующем амплификаторе ДТ-96 того же производителя. **Результаты.** Потребление витамина К здоровыми добровольцами составило  $84,4 \pm 5,4$  мкг/сут, а пациентами, принимающими варфарин, —  $63,9 \pm 7,4$  мкг/сут ( $p < 0,0001$ ), при этом, чем выше суточное потребление витамина К, тем стабильнее ответ и больший меньше времени находится вне терапевтического интервала МНО (международное нормализованное отношение). Носительство генотипов AA3730 VKORC1 и TT1347 CYP4F2, определяющих сниженную способность метаболизировать витамин К, что влечет за собой более высокий уровень витамина К в печени и требует повышенных доз варфарина, составило у пациентов 16 % и 7 % соответственно. Носительство аллелей \*2 и \*3 гена CYP2C9, выявленное у 33,8 % пациентов, существенно влияло на стабильность терапии варфарином. Так, в 91 % случаев превышения терапевтического интервала МНО у пациентов

были выявлены варианты CYP2C9\*2 или CYP2C9\*3, и только в 56 % случаев, когда МНО было ниже терапевтического интервала, у пациентов обнаруживали данные варианты ( $p < 0,03$ ). **Заключение.** Потребление витамина К больными, принимающими варфарин, существенно ниже, чем у здоровых жителей Северо-Западного региона. Снижение потребления витамина К уменьшает стабильность гипокоагуляции у лиц, принимающих варфарин.

**Ключевые слова:** антикоагулянты, варфарин, витамин К, гипокоагуляция, МНО, филлохинон

*Для цитирования:* Топанова А.А., Сироткина О.В., Клименкова О.А., Вавилова Т.В. Влияние пищевого поступления витамина К на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии варфарином. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(6):477-484. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-477-484. EDN: ECPYPK

## EFFICIENCY AND SAFETY OF ANTICOAGULANT THERAPY IN WARFARIN-TREATED PATIENTS — THE INFLUENCE OF DIETARY VITAMIN K INTAKE

Topanova A. A.<sup>1</sup>, Sirotkina O. V.<sup>1,2</sup>, Klimenkova O. A.<sup>1,3</sup>, Vavilova T. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg consultative and diagnostic center for children, Saint Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Topanova Aleksandra A.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: topanova@mail.ru

Received 07 October 2024; accepted  
25 October 2024

### ABSTRACT

**Background.** Warfarin has a wide variability in response, depending on the pharmacogenetic profile and vitamin K intake. **The aim** of the study was to analyze the amount of vitamin K supplied with food, its effect on the efficacy and safety of warfarin therapy in patients with different pharmacogenetic profiles. **Materials and methods:** The study included 34 people taking warfarin and 70 healthy volunteers, residents of St. Petersburg and the Leningrad region. Vitamin K consumption was determined using food diaries, genetic variants of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 were determined using DNA-Technology kits on a DT-96 detection amplifier of the same manufacturer. **Results.** Vitamin K consumption by healthy volunteers was

84.4 ± 5.4 mcg/day, while in patients taking warfarin it was 63.9 ± 7.4 mcg/day ( $p < 0.0001$ ), and the higher the daily vitamin K consumption by patients, the more stable the response and the shorter the time the patient spends outside the therapeutic INR range. The carriage of the AA3730 VKORC1 and TT1347 CYP4F2 genotypes, which determine a reduced ability to metabolize vitamin K, which entails a higher level of vitamin K in the liver and requires increased doses of warfarin, was 16 % and 7 % of patients, respectively. The \*2 and \*3 alleles of the CYP2C9 gene were detected in 33.8 % of patients. These alleles significantly affected the stability of warfarin therapy, so in 91 % of cases of exceeding the therapeutic interval of INR in patients, variants of CYP2C9\*2 or CYP2C9\*3 were detected, and only in 56 % of cases of INR below the therapeutic interval in patients were these variants detected ( $p < 0.03$ ). **Conclusion.** Vitamin K consumption by patients taking warfarin is significantly lower than that of healthy residents of the North-West region. Low vitamin K consumption reduces the stability of hypocoagulation in patients taking warfarin.

**Key words:** anticoagulants, hypocoagulation, INR, phylloquinone, vitamin K, warfarin

*For citation: Topanova AA, Sirotkina OV, Klimenkova OA, Vavilova TV. Efficiency and safety of anticoagulant therapy in warfarin-treated patients — the influence of dietary vitamin K intake. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024; 4(6):477-484. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-477-484. EDN: ECPYPK*

Витамин К — групповое название для ряда производных 2-метил-1,4-нафтохинона, содержащих фитильную группу (филлохинон, или витамин К1) или боковую цепь из 6–10 ненасыщенных изопреновых звеньев (менахинон, или витамин К2) [1]. Витамин К относится к группе жирорастворимых витаминов и широко распространен в продуктах питания, бактерии в толстом кишечнике человека также могут синтезировать менахинон [2].

В рацион витамин К1 поступает в основном из зеленых листовых овощей, наиболее богаты филлохиномом петрушка (1640 мкг / 100 г), шпинат (483 мкг / 100 г), мангольд (400 мкг / 100 г). Менахинон поступает с животной пищей и ферментированными продуктами: сыр — источник МК-8, МК-9 в диете европейцев и натто — источник МК-7 в традиционной японской кухне. Однако усвоение витамина К из различных источников пищи неодинаково: доступность витамина К была определена как 13,9 % для сырого шпината, 3,3 % — для приготовленного шпината, 10,6 % — для приготовленного шпината, употребляемого с жиром, и 50 % — для приготовленной брокколи [3].

Распределение разных форм витамина К в сыворотке крови неодинаково, и в исследовании Shuhui Nie с коллегами было показано содержание вита-

мина К1 0,21–3,07 нг/мл, МК-4 0,02–0,24 нг/мл и МК-7 0,12–3,54 нг/мл [4].

Витамин К является коферментом  $\gamma$ -глутамат-карбоксилазы (GGCX) — интегрального мембранного белка, карбоксилирующего глутаминовую кислоту (Glu) в  $\gamma$ -карбоксиглутаминовую кислоту (Gla-радикалы) в полипептидных цепях витамин-К-зависимых белков. Остатки  $\gamma$ -карбоксиглутаминовой кислоты (Gla-радикалы), благодаря двум свободным карбоксильным группам, участвуют в связывании кальция, что приводит к образованию коротко живущих и высокотоксичных свободных радикалов витамина К, которые затем превращаются в присутствии глутаминовой кислоты в нетоксичный эпоксид витамина К, восстанавливающийся с помощью редуктаз обратно в гидрохинон. Эти реакции, как известно, составляют «цикл витамина К». Регенерация витамина К в КН2 производится двумя различными редуктазами: витамин К-эпоксидредуктазой (VKOR), использующей для работы тиоловые соединения (липоевая кислота), — это основной путь; и НАДН- или НАДФН-зависимой редуктазой — второй путь. В цикле витамина К происходит его непрерывная регенерация, что позволяет организму поддерживать физиологические

процессы в условиях ограниченного потребления витамина К.

Витамин К участвует во множестве физиологических процессов, таких как гемостаз, окислительный стресс, иммунный воспалительный ответ, прогрессирование онкологических заболеваний, развитие остеопороза и других заболеваний, связан с защитной и стимулирующей ролью в различных органах или тканях: яички, головной мозг, кишечник, мышцы, кости, печень, почки, поджелудочная железа, жировая ткань и сердечно-сосудистая система, за счет участия в синтезе семнадцати витамин-К-зависимых белков, которых, по данным биоинформатического анализа, может быть больше [1, 5–9].

Скорость всасывания витамина К значительно снижается с увеличением длины боковой цепи, при этом его кофакторная активность увеличивается с ростом длины алифатической боковой цепи. Биологическая активность МК-7 по сравнению с витамином К1 существенно выше — употребление менахинонов с длинной цепью (МК-7 и выше) более эффективно в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: риск смертности снижался на 9 % при дополнительном потреблении 10 мкг в день [10–12].

Дефицит витамина К особенно остро проявляется у новорожденных — он вызывает «геморрагическую болезнь новорожденных», которая может быть причиной кровотечений в головном мозге, печени или надпочечниках. Эту патологию связывают с неэффективным переносом витамина К через плаценту, незрелостью печени и недостаточным содержанием витамина К в грудном молоке. У взрослых дефицит возникает в результате недостаточного приема пищи, исключительно парентерального питания, тяжелой мальабсорбции (болезнь Крона, муковисцидоз, резекция кишечника, холестаза, рак), длительной антибактериальной терапии широкого спектра действия за счет уничтожения кишечных бактерий, участвующих в синтезе витамина К, и нерационального использования антикоагулянтов непрямого действия. В результате приобретенного дефицита, витамин-К-зависимые белки не в полной мере выполняют свои функции, что может повлечь за собой развитие внутренних кровоизлияний, окостенение хрящей, деформацию развивающихся костей, кальцификацию стенок артериальных сосудов [13–15].

Антикоагулянты непрямого действия, основным представителем которых является варфарин, составляют основу профилактики тромбоэмболических осложнений у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Варфарин, тем не менее, имеет широкую вариабельность ответа, завися-

щую от индивидуальных особенностей пациента [16, 17], помимо фармакогенетического профиля, актуальными могут быть особенности обмена витамина К.

Величина физиологической потребности в витамине К для взрослых в России составляет 120 мкг/сут, однако актуальных сведений о потреблении витамина К как здоровым населением России, так и больными, принимающими варфарин, недостаточно.

**Цель исследования:** изучить влияние пищевого поступления филлохинона на эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии варфарином у больных с различным фармакогенетическим профилем.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 104 человека от 19 до 76 лет, 34 из них — пациенты с заболеваниями сердца и сосудов, принимавшие варфарин, и 70 здоровых добровольцев.

Поступление витамина К с пищей оценивали с помощью дневников питания.

Генетические варианты *G-1639A VKORC1* (rs9934438), *G3730A VKORC1* (rs7294), *Arg144Cys CYP2C9* (*CYP2C9\*2*, rs1799853), *Ile359Leu CYP2C9* (*CYP2C9\*3*, rs1057910) и *V433M CYP4F2* (*C1347T CYP4F2*, rs2108622) определяли наборами фирмы «ДНК-Технология» на детектирующем амплификаторе ДТ-96 того же производителя (ООО «ДНК-Технология», Москва, Россия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Excel 2010 и Statistica 8.0. При сравнении частот генотипов и аллелей между выборками использовали непараметрические методы: тест хи-квадрат с поправкой Йетса и точный тест Фишера. Статистически значимым считали уровень достоверности  $p < 0,05$ . Числовые параметры представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлена широкая вариабельность суточного потребления витамина К испытуемыми (табл. 1): здоровые добровольцы потребляли с пищей  $84,4 \pm 5,4$  мкг/сут, а больные, получающие варфарин, —  $63,9 \pm 7,4$  мкг/сут ( $p < 0,0001$ ), что составляет 70,3 % и 53,2 % от суточной нормы соответственно (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21).

Носительство генотипов *AA3730 VKORC1* и *TT1347 CYP4F2*, определяющих сниженную спо-

**Таблица 1. Суточное потребление участниками исследования витамина К с пищей (мкг/сут)****Table 1. Daily intake of vitamin K by study participants with food (mcg/day)**

Группа	Суточное потребление витамина К с пищей, мкг/сут	% от суточной нормы
Больные, получающие варфарин (n = 34)	63,9 ± 7,4*	53,2
Здоровые добровольцы (n = 70)	84,4 ± 5,4	70,3

\*  $p < 0,0001$  по сравнению со здоровыми добровольцами.

**Таблица 2. Взаимосвязь суточного потребления витамина К с функциональным ответом на прием варфарина****Table 2. The relationship of daily vitamin K intake with the functional response to warfarin intake**

	МНО в терапевтическом интервале, %	МНО > терапевтического интервала, %	МНО < терапевтического интервала, %
Суточное потребление витамина К, мкг	84,0 ± 25,0*	58,9 ± 8,2	55,8 ± 8,4

\*  $p < 0,1$ .

способность метаболизировать витамин К, что влечет за собой более высокий уровень витамина К в печени и требует повышенных доз варфарина, составило у пациентов 16 % и 7 % соответственно. При этом у 33,8 % пациентов обнаружены аллельные варианты \*3 и \*2 гена *CYP2C9*. Указанные результаты согласуются с полученными ранее данными о распределении аллельных вариантов в российской популяции [18–20].

Носительство аллелей \*2 и \*3 гена *CYP2C9* существенно влияет на стабильность терапии варфарином: так, в 91 % случаев превышения терапевтического интервала МНО у пациентов были выявлены варианты *CYP2C9*\*2 или *CYP2C9*\*3, и только в 56 % случаев, когда МНО было ниже терапевтического интервала, у пациентов обнаруживали данные варианты ( $p < 0,03$ ). Наличие генетических вариантов *VKORC1* и *CYP4F2* не вносило статистически значимого вклада в нестабильность МНО.

Пациенты, принимающие варфарин, имеют существенное, почти в два раза (53,2 % от суточной нормы), снижение потребления витамина К с пищей по сравнению с рекомендуемыми величина-

ми. По мнению Лебланк К. с коллегами (Leblanc C, et al., 2016), больные, принимающие варфарин, часто сознательно ограничивают потребление продуктов, богатых витамином К [21]. Можно предположить, что такая редукция потребления будет полезна только носителям генетических вариантов G3730A *VKORC1* и C1347T *CYP4F2* для стабилизации дозы варфарина, однако это предположение требует дальнейших исследований.

Анализ потребления витамина К и времени нахождения пациента в терапевтическом интервале МНО показал, что, чем выше его суточное потребление, тем стабильнее гипокоагуляция и пациент меньше времени находится вне терапевтического интервала МНО (табл. 2). Однако различия не достигли статистически значимого уровня, возможно, ввиду недостаточного объема выборки.

Наблюдение Сконсе Е. и соавторов (Sconce E, et al., 2005) за больными, принимающими варфарин в течение шести месяцев, показало, что употребление 29 мкг/сут витамина К влекло за собой нарушение функционального ответа, а 76 мкг/сут — приводило к стабильному уровню МНО [22].

В литературе данные по влиянию уровня потребления витамина К на целевое значение МНО расходятся. Так, Шургер Л. с коллегами (Schurgers LJ, et al., 2004) считают, что потребление витамина К в количестве 100 мкг/сут не влияет на уровень МНО [23], однако другие исследователи сходятся во мнении, что ежедневное потребление витамина К в дозе 70–100 мкг стабилизирует МНО и уменьшает риск осложнений [22, 24–29].

Некоторые исследователи считают, что для снижения МНО необходимы более высокие уровни потребления витамина К с пищей, до трех раз превышающие суточную норму. У пациентов с уровнем потребления витамина К > 300 мкг/сут наблюдалось более стабильное значение МНО в отличие от лиц с потреблением витамина К с пищей < 100 мкг/сут [24, 28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потребление витамина К в группе больных, принимающих варфарин, существенно ниже, чем в группе здоровых добровольцев, при этом снижение потребления витамина К уменьшает стабильность гипокоагуляции у лиц, принимающих варфарин. Требуется дальнейшие исследования по эффективности и безопасности снижения потребления витамина К у носителей генетических вариантов G3730A *VKORC1* (rs7294) и C1347T *CYP4F2* (rs2108622), ассоциированных с большей дозой варфарина, для стабилизации МНО и увеличения времени нахождения в терапевтическом интервале.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Nikitina EA, Orlova SV, Magomedova XA, et al. Vitamin K2: known and unknown. Modern view: opportunities and prospects. The medical alphabet. 2022; 16:102–108. In Russian [Никитина Е.А., Орлова С.В., Магомедова Х.А. и др. Витамин К2: известный и неизвестный. Современный взгляд: возможности и перспективы. Медицинский алфавит. 2022; 16:102–108]. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-16-102-108.
- Lai Y, Masatoshi H, Ma Y, et al. Role of Vitamin K in Intestinal Health. Front. Immunol. 2022; 12: 791565. DOI: 10.3389/fimmu.2021.791565.
- Chungchunlam SMS, Moughan PJ. Comparative bioavailability of vitamins in human foods sourced from animals and plants. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2024; 64 (31): 11590–11625. DOI: 10.1080/10408398.2023.2241541.
- Shuhui Nie, Lichen Yang, Jie Feng, et al. Reference Range of Vitamin K Evaluating Indicators in Chinese Childbearing Women. Nutrients. 2023; 15 (8): 1977. DOI: 10.3390/nu15081977.
- D'yachenko AI, Rodin IA, Krasnova TN, et al. The role of vitamin K in cellular processes and in the development of human neurodegenerative diseases. Biochemistry. 2024; 64:117–142. In Russian [Дьяченко А.И., Родин И.А., Краснова Т.Н. и др. Роль витамина К в клеточных процессах и при развитии нейродегенеративных заболеваний человека. Успехи биологической химии. 2024; 64:117–142].
- Ivanova D, Zhelev Z, Getsov P, et al. Vitamin K: Redox-modulation, prevention of mitochondrial dysfunction and anticancer effect. Redox. Biol. 2018; 16:352–358. DOI: 10.1016/j.redox.2018.03.013.
- Kiely A, Ferland G, Ouliass B, et al. Vitamin K status and inflammation are associated with cognition in older Irish adults. Nutr. Neurosci. 2020; 23:591–599. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1536411.
- Gul S, Maqbool MF, Maryam A, et al. Vitamin K: A novel cancer chemosensitizer. Biotechnol. Appl. Biochem. 2022; 69:2641–2657. DOI: 10.1002/bab.2312.
- Gast GCM, de Roos NM, Sluijs I, et al. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2009; 19:504–10. DOI: 10.1016/j.numecd.2008.10.004.
- Berkner KL, Runge KW. Vitamin K-Dependent Protein Activation: Normal Gamma-Glutamyl Carboxylation and Disruption in Disease. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(10): 5759. DOI: 10.3390/ijms23105759.
- Chatron N, Hamed A, Benoit E, Lattard V. Structural Insights into Phylloquinone (Vitamin K1), Menaquinone (MK4, MK7), and Menadione (Vitamin K3) Binding to VKORC1. Nutrients. 2019; 11(1): 67. DOI: 10.3390/nu11010067.
- Card DJ, Gorska R, Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin K status. J. Clin. Pathol. 2024; 73(2):70–75. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205997.
- Mladenka P, Macakova K, Kujovska Krcmova L, et al. Vitamin K — sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity Nutr. Rev. 2022; 80(4):677–698. DOI: 10.1093/nutrit/nuab061.
- Fisher L, Byrnes E, Fisher AA. Prevalence of vitamin K and vitamin D deficiency in patients with hepatobiliary and pancreatic disorders Nutr. Res. 2009; 29 (9):676–683. DOI: 10.1016/j.nutres.2009.09.001.
- Thane CW, Paul AA, Bates CJ, et al. Intake and sources of phylloquinone (vitamin K1): variation with socio-demographic and lifestyle factors in a national sample of British elderly people. Br. J. Nutr. 2002; 87:605–613. DOI: 10.1079/BJNBJN2002583.

16. Vavilova TV, Sirotkina OV, Kadinskaya MI, et al. Structural polymorphisms of the CYP2C9 gene and their significance in the prevention of thromboembolic complications with warfarin in patients with artificial heart valves. *Ucheny'e zapiski SPbGMU im. I. P. Pavlova=Scientific notes of St. Petersburg State University named after I. P. Pavlov*. 2003; 10 (№ 4):40–46. In Russian [Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Кадинская М.И. и др. Структурные полиморфизмы гена CYP2C9 и их значение в профилактике тромбоемболических осложнений варфарином у больных с искусственными клапанами сердца. Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2003; 10 (№ 4): 40–46].
17. Panchenko E, Kropacheva E, Dobrovolsky A, et al. CYP2C9 and VKORC1 genotyping for the quality of long-standing warfarin treatment in Russian patients. *Pharmacogenomics J*. 2020; 20(5):687–694. DOI: 10.1038/s41397-020-0157-2.
18. Sirotkina OV, Ulitina AS, Taraskina AE, et al. Allelic variants of CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 of the cytochrome CYP2C9 gene in the St. Petersburg population and their clinical significance in anticoagulant therapy with warfarin. *Russian Journal of Cardiology*. 2004; 6 (50):47–50. In Russian [Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином. Российский кардиологический журнал. 2004; 6 (50):47–50].
19. Pchelina SN, Sirotkina OV, Taraskina AE, et al. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in Russian population and their associations with individual sensitivity to warfarin therapy. *Thrombosis Research*. 2005; 115(3):199–203. DOI: 10.1016/j.thromres.2004.08.020.
20. Sirotkina OV, Ulitina AS, Taraskina AE, et al. The clinical significance of allelic variants of the cytochrome CYP2C9 gene in anticoagulant therapy with warfarin. *Cardiology*. 2005; 45(4):61–63. In Russian [Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Клиническое значение аллельных вариантов гена цитохрома CYP2C9 при антикоагулянтной терапии варфарином. Кардиология. 2005; 45(4):61–63].
21. Leblanc C, Dube M-P, Presse N, et al. Avoidance of Vitamin K-rich foods is common among Warfarin users and translates into lower usual Vitamin K intakes. *J. Acad. Nutr. Diet*. 2016; 116 (6):1000–1007. DOI: 10.1016/j.jand.2015.12.023.
22. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb. Haemost.* 2005; 93 (5):872–875. DOI: 10.1160/TH04-12-0773.
23. Schurgers LJ, Shearer MJ, Hamulyák K, et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood*. 2004; 104 (9):2682–2689. DOI: 10.1182/blood-2004-04-1525.
24. Zuchinali P, Souza GC, de Assis MC, et al. Dietary vitamin K intake and stability of anticoagulation with coumarins: evidence derived from a clinical trial. *Nutr. Hosp.* 2012; 27:1987–1992. DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6068.
25. Penning-van Beest FJ, Geleijnse JM, van Meegen E, et al. Lifestyle and diet as risk factors for overanticoagulation. *J. Clin. Epidemiol.* 2002; 55:411–417. DOI: 10.1016/s0895-4356(01)00485-1.
26. Violi F, Lip GYH, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True? A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(10):e2895. DOI: 10.1097/MD.0000000000002895.
27. Reig-Garcia G, Camara-Liebana D, Jimenez-Quinones R, et al. Control of therapeutic levels of anticoagulation and associated factors: A prospective cohort study. *J. Prim. Care. Community Health*. 2022; 13: 21501319221129935. DOI: 10.1177/21501319221129935.
28. Kim KH, Choi WS, Lee JH, et al. Relationship between dietary vitamin K intake and the stability of anticoagulation effect in patients taking long-term warfarin. *Thromb. Haemost.* 2010; 104:755–759. DOI: 10.1160/TH10-04-0257
29. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJ. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *Br. J. Haematol.* 2010; 149:598–605. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08108.x.

#### Информация об авторах:

Топанова Александра Александровна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., доцент, профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУ ПИЯФ им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»;

Клименкова Ольга Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач клинической лабораторной диагностики СПб ГБУЗ КДЦД.

**Authors information:**

Topanova Aleksandra A., candidate of medical sciences, associate professor department of Microbiology and Virology of the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre;

Vavilova Tatiana V., Doctor of medical sciences, professor, head of the department of clinical laboratory diagnostics with the clinic of the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre;

Sirotkina Olga V., doctor of biological sciences, professor of the department of clinical laboratory diagnostics with the clinic of the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre, Leading researcher at the laboratory of human molecular genetics Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute";

Klimenkova Olga A., candidate of medical sciences, assistant of the department of clinical laboratory diagnostics with the clinic of the Institute of Medical Education of Almazov National Medical Research Centre, physician of clinical laboratory diagnostics St. Petersburg consultative and diagnostic center for children.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 61:378

## ПОДГОТОВКА КАДРОВ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ В СОВРЕМЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Сироткина О. В.<sup>1, 2</sup>, Вавилова Т. В.<sup>1</sup>, Кухарчик Г. А.<sup>1</sup>, Пармон Е. В.<sup>1</sup>,  
Поспелова М. Л.<sup>1</sup>, Липатова Е. Г.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова» Научно-исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Ленинградская область, Россия

### Контактная информация:

Сироткина Ольга Васильевна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: olga\_sirotkina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 30.10.2024  
и принята к печати 14.11.2024

### РЕЗЮМЕ

Подготовка специалистов для персонализированной медицины предполагает модернизацию традиционной модели образовательного процесса на всех этапах профессионального становления будущего врача: довузовском, додипломном и постдипломном. В статье представлен опыт Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России по обучению кадров, готовых к внедрению принципов персонализированной медицины в отечественное здравоохранение.

**Ключевые слова:** довузовская подготовка, медицинский вуз, медицинское образование, персонализированная медицина

*Для цитирования:* Сироткина О.В., Вавилова Т.В., Кухарчик Г.А. и др. Подготовка кадров для персонализированной медицины в современном медицинском вузе. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(6):485-494. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-485-494. EDN: ELIYNB

# TRAINING OF SPECIALISTS FOR PERSONALIZED MEDICINE IN A MODERN MEDICAL UNIVERSITY

**Sirotkina O. V.<sup>1,2</sup>, Vavilova T. V.<sup>1</sup>, Kukharchik G. A.<sup>1</sup>, Parmon E. V.<sup>1</sup>, Pospelova M. L.<sup>1</sup>, Lipatova E. G.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina, Leningrad Region, Russia

**Corresponding author:**

Sirotkina Olga V.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: olga\_sirotkina@mail.ru

Received 30 October 2024; accepted  
14 November 2024

## ABSTRACT

Training staff in personalized medicine implies modernisation of the traditional learning model that is to incorporate a curricular thread spanning all the stages (pre-university, undergraduate, post-graduate) of a doctor’s professional development.

The article presents the experience of the Institute of Medical Education of The Almazov National Medical Research Centre in training personnel prepared to implement the principles of personalized medicine in domestic healthcare.

**Key words:** medical education, medical university, personalized medicine, pre-university training

*For citation: Sirotkina OV, Vavilova TV, Kukharchik GA, et al. Training of specialists for personalized medicine in a modern medical university. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(6):485-494. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-485-494. EDN: ELIYNB*

## ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе переход к превентивной персонализированной медицине (ПМ) является неизбежным вектором развития отечественного и мирового здравоохранения. В основе такого перехода лежит подход к медицинской практике, использующий информацию о генетических, биохимических, а также внешних средовых факторах для профилактики, диагностики и лечения заболеваний каждого отдельно взятого пациента.

Для успешной реализации данного подхода есть все предпосылки — знания о геноме человека, новые молекулярно-генетические технологии, успешное развитие высокотехнологичных методов в рутинной лабораторной диагностике и, наконец, внедрение в здравоохранение IT-технологий и искусственного интеллекта для анализа большого массива генетических, лабораторных и анамнестических данных пациента, что и обеспечивает персонализированный подход к диагностике, профилактике и лечению.

Тем не менее, на пути к внедрению принципов ПМ в рутинную клиническую практику отечественные и зарубежные ученые, врачи и пациенты столкнулись с рядом вопросов этического, правового и социального характера.

Так, в частности, для оказания качественной медицинской помощи с применением современных высокотехнологичных методов требуется адекватная подготовка специалистов, чей уровень компетенций соответствует реализуемым технологиям здравоохранения [1–3].

Подготовка кадров для последующей реализации технологий ПМ предполагает модернизацию традиционной модели образовательного процесса медицинского вуза, что включает в себя внесение изменений в структуру и содержание обучения на всех этапах профессионального становления будущего специалиста: довузовском, додипломном и постдипломном. Именно такие трансформации будут способствовать подготовке врачей новой мультидисциплинарной формации, с другим профессиональным менталитетом, владеющих навыками выполнения и интерпретации результатов молекулярно-генетических исследований, формулирования стратегий профилактики и применения принципов фармакогеномики при назначении лекарственных препаратов каждому конкретному больному.

Отсюда становится необходимым поиск действенной образовательной модели подготовки кадров для ПМ с целью обеспечения отечественного здравоохранения высококвалифицированными специалистами.

## ПОДГОТОВКА СТУДЕНТОВ ПО НАПРАВЛЕНИЮ «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА»

В Институте медицинского образования (далее — ИМО) ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России (далее — Центр Алмазова) на протяжении многих лет успешно реализуются программы высшего профессионального (уровни ординатуры и аспирантуры) и дополнительного профессионального образования (профессиональная переподготовка, повышение квалификации) по более чем 40 специальностям и направлениям подготовки. В 2018 году к этому списку добавилась подготовка студентов на специалитете «Лечебное дело». В 2022 году был произведен первый набор в магистратуру по направлениям «Биология» и «Химия», а в 2023 году — «Психология» для подготовки специалистов с высшим немедицинским образованием для работы в системе здравоохранения (рис. 1).

В основе всех образовательных программ, реализуемых в Центре Алмазова, лежит идея индивидуальной образовательной траектории каждого обучающегося. Эта идея хорошо согласуется с шагами по внедрению персонализированной медицины в рутинную практику лечебных учреждений всех уровней — от районных поликлинических отделений до специализированных медицинских центров.

Жизненный цикл индивидуальной образовательной траектории «Персонализированная медицина» для студентов специалитета «Лечебное дело», обучающихся в Центре Алмазова, выглядит следующим образом: на первом этапе формируется рабочая группа, которая оценивает потребности рынка труда, заинтересованность обучающихся, наличие материально-технических и кадровых ресурсов, как правило, у истоков формирования рабочей группы уже стоит «лидер направления»; следующий этап — это разработка образовательных программ дисциплин и обучающих модулей, составление учебного плана, плана практической подготовки и взаимодействие с партнерами — научными и клиническими подразделениями, фармацевтическими производственными компаниями, производителями симуляционного и лабораторного оборудования; далее идет собственно этап реализации индивидуальной образовательной траектории с обязательным анализом обратной связи — что надо изменить в образовательных программах, как оптимально выстроить практическую подготовку, какие ресурсы электронно-информационной образовательной среды использовать для

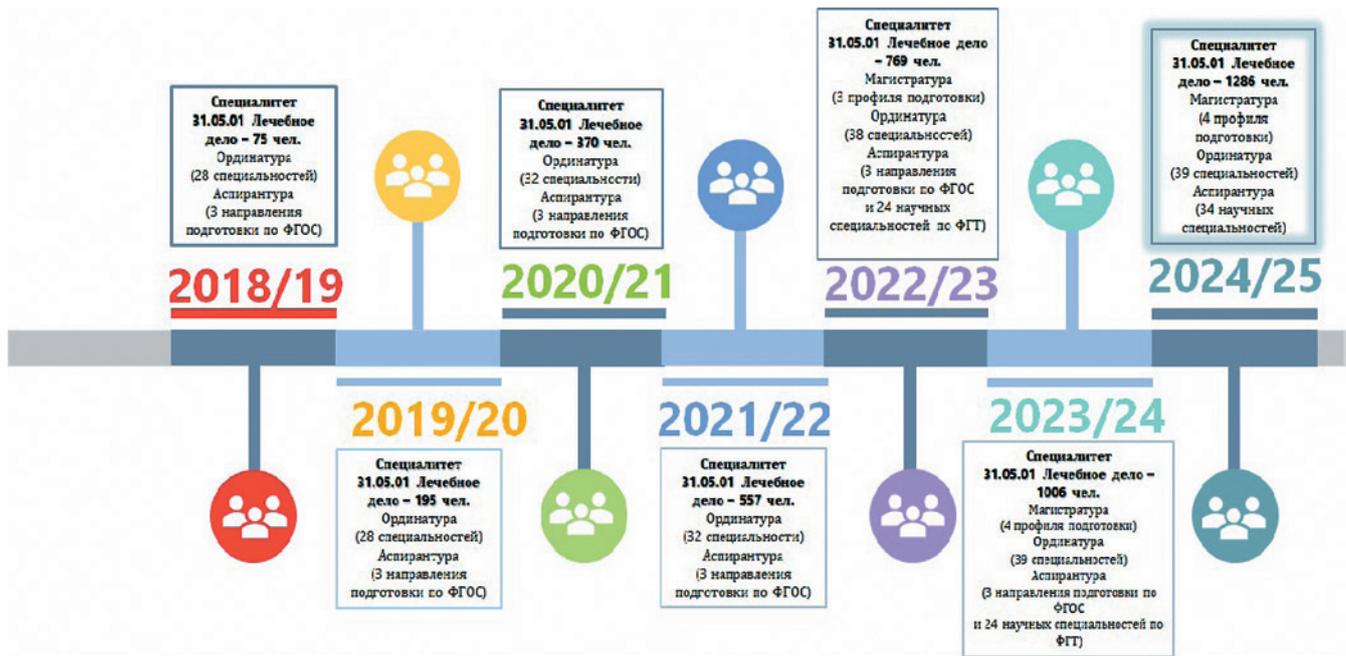


Рис. 1. Реализуемые ИМО Центра Алмазова направления подготовки специалистов с высшим медицинским и немедицинским образованием в течение последних шести лет

Figure 1. Training programs for specialists with higher medical and non-medical education implemented by the Institute of Medical Education over the past six years

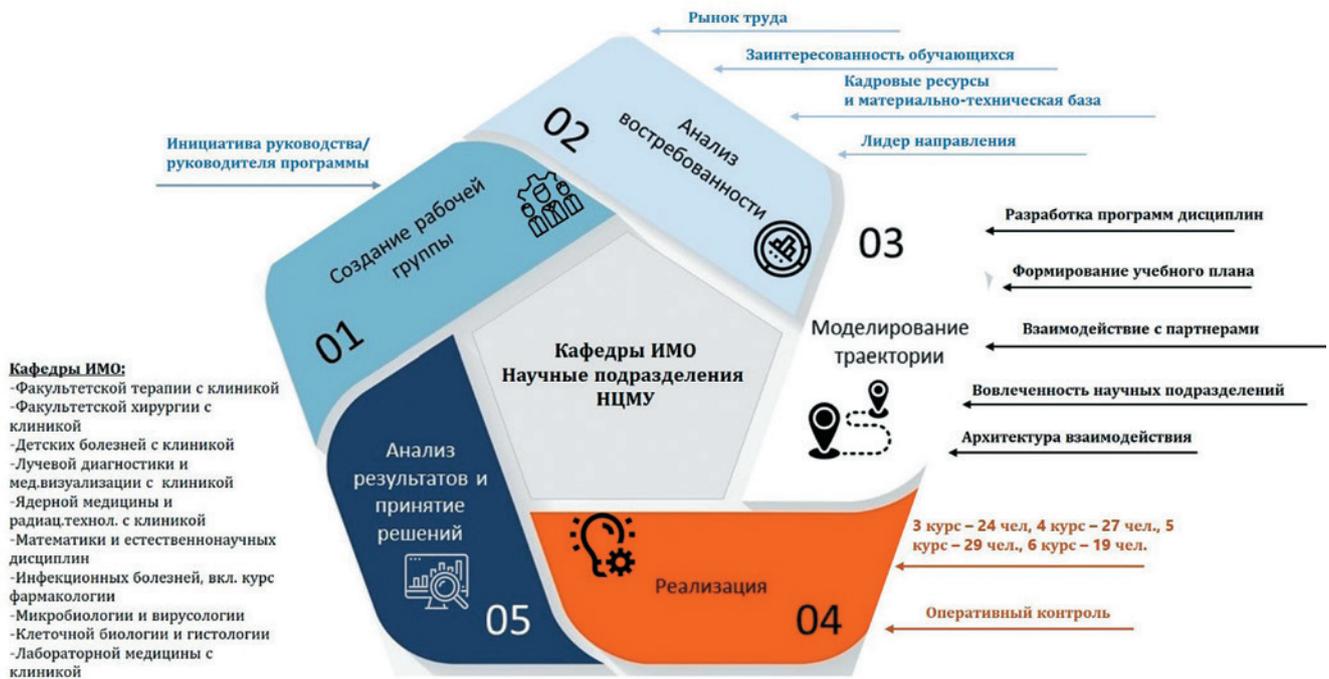


Рис. 2. Индивидуальная образовательная траектория «Персонализированная медицина»: жизненный цикл

Figure 2. Design of personalised learning paths

самостоятельной подготовки и контроля освоения профессиональных компетенций (рис. 2).

Следует отметить, что в целом программа специалитета «Лечебное дело» в Центре Алмазова направлена на индивидуализацию образовательного процесса: помимо траектории «Персонализированная медицина», по окончании 3-го курса студенты могут выбрать траектории «Искусственный интеллект» или «Спортивная медицина» (рис. 3).

Партнерами в реализации указанных индивидуальных образовательных траекторий являются ведущие вузы города, входящие в кластер «Трансляционная медицина» и совместно реализующие обучение по целому ряду дисциплин.

Ведущим подразделением Центра Алмазова, которое участвует в реализации индивидуальных образовательных траекторий наряду с кафедрами ИМО, является научный центр мирового уровня



Рис. 3. Особенности образовательной траектории в Центре Алмазова: программа специалитета 31.05.01 Лечебное дело, новые направленности с 4-го курса

Figure 3. Key features of learning paths at specialty program 31.05.01 General Medicine at the Almazov National Medical Research Centre: new directions from 4th year of study

«Центр персонализированной медицины» (далее — НЦМУ).

Заинтересованность обучающихся в индивидуальной образовательной траектории наглядно про-

демонстрирована на рисунке 4. Обращает на себя внимание тот факт, что большинство обучающихся выбирают именно направление «Персонализированная медицина».



Рис. 4. Мнение студентов 3-го курса специалитета «Лечебное дело» ИМО Центра Алмазова о возможности выбора индивидуальной образовательной траектории: а) возможность выбора направленности; б) выбор студентами индивидуальной образовательной траектории

Figure 4. The results of the survey studied the 3rd year General Medicine students' opinion on the possibility of choosing a personalised learning path: a) the possibility of choosing the direction of study; b) students' choice of personalised learning path



Рис. 5. Вопросы персонализированной медицины в программе специалитета 31.05.01 Лечебное дело в Центре Алмазова

Figure 5. Sections of personalized medicine covered within the curriculum of the specialty program 31.05.01 General Medicine at the Almazov National Medical Research Centre

Необходимо отметить, что студенты получают знания по базовым вопросам персонализированной медицины начиная с 1-го курса. Таким образом, даже те обучающиеся, которые на 4-м курсе выберут в качестве индивидуальной траектории спортивную медицину или искусственный интеллект, получают необходимые для каждого врача общепрофессиональные компетенции в области персонализированной медицины (рис. 5).

Традиционно в медицинском вузе студенты выполняют научную работу в рамках самостоятельной инициативы, участвуя в деятельности СНО/СНК (студенческое научное общество/студенческий научный кружок). В Центре Алмазова выполнение научной работы является обязательной частью учебного процесса (рис. 6).

### ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА КАК ОСНОВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Внедрение персонализированной медицины в рутинную клиническую практику невозможно без развития лабораторной медицины и освоения врачами всех специальностей компетенций в сфере клинической лабораторной диагностики и лабора-

торной генетики. Для студентов разработаны как обязательные дисциплины, так и элективные, которые можно выбрать по желанию в соответствии с предполагаемой специализацией в дальнейшем, например, в ординатуре по кардиологии или акушерству и гинекологии (рис. 7).

Ранее мы уже касались вопросов реализации образовательных программ ординатуры, магистратуры и дополнительного профессионального обучения в сфере лабораторной медицины для специалистов с медицинским и немедицинским образованием для работы в учреждениях здравоохранения [4–6]. Безусловно, эти направления в образовательной деятельности должны развиваться, в том числе с расширением числа дисциплин и модулей, которые будут посвящены новым молекулярно-генетическим и лабораторным технологиям, а также фармакогенетике лекарственных препаратов.

### ДОВУЗОВСКАЯ ПРОФИЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА – ВАЖНЫЙ ЭТАП В ФОРМИРОВАНИИ ВРАЧА НОВОЙ ФОРМАЦИИ

Высшее медицинское образование задает высокую планку качеству знаний абитуриентов и осознанности



**Рис. 6. Примеры тем научно-исследовательских работ по направлению «Персонализированная медицина», которые выполняют студенты специалитета «Лечебное дело» на кафедрах и в научных подразделениях Центра Алмазова**

**Figure 6. Examples of research topics in the field of “Personalized Medicine” carried out by General Medicine students at the chairs and scientific divisions of the Almazov National Medical Research Centre**

их профессионального самоопределения. Довузовский этап подготовки является важным связующим звеном между школой и вузом: он дает возможность систематизировать полученные профильные знания в условиях школы, адаптироваться к продолжению образования в высшей школе и утвердиться в правильности выбора в пользу медицины.

На факультете довузовского образования и молодежной науки ИМО Центра Алмазова успешно реализуется комплексная система мероприятий по предпрофессиональной подготовке старшеклассников, которая направлена на развитие конкретных представлений о мире и специфике медицинских профессий и интереса к той или иной медицинской специальности и приобщение к знаниям, ценностям и опыту по профилю будущей специальности.

Профильная довузовская подготовка включает подготовку к сдаче ЕГЭ по биологии, химии и русскому языку, проведение каникулярных программ, координацию научно-просветительского и профориентационного лекториев, организацию профориентационных экскурсий, мероприятий по формированию здорового образа жизни, вовлечение школьников в научно-исследовательскую и проектную деятельность.

Каждое из реализуемых факультетом направлений деятельности, помимо специальных знаний, также ориентировано на информирование и популяризацию принципов ПМ, а именно:

1. Вовлечение школьников в процесс сохранения и улучшения собственного здоровья, повы-

шение их ответственности как пациентов за свое самочувствие: из пассивного наблюдателя они становятся партнерами, активными участниками лечения и мониторинга болезни;

2. Расширение профориентационного пространства за счет знакомства с достижениями современного здравоохранения во время посещения научно-исследовательских лабораторий, аккредитационно-симуляционного центра, кафедральных подразделений и заседаний СНО «Персонализированная медицина», участия во встречах с ведущими исследователями и преподавателями Центра Алмазова;

3. Привлечение к выполнению научных исследований и проектов в области персонализированной медицины и цифрового здравоохранения, что предполагает развитие способности использовать современные прорывные научные достижения для помощи каждому конкретному пациенту. Так, факультет успешно сотрудничает с образовательным центром «Сириус» в рамках научно-технологических проектов «Сириус.Лето» и «Большие вызовы». В 2023 году состоялось открытие школьного научного общества Центра Алмазова и отделения «Движение первых». Старшеклассники активно привлекаются к разработке проектов стартап-студии Центра Алмазова и приглашаются к представлению исследований на Алмазовском молодежном медицинском форуме. Тематика школьных работ отвечает современным медицинским вызовам и направлена на поиск актуальных решений для отдельно взятого пациента.

№	Модуль	курс	Объем
1	Лабораторная медицина	3 курс	<b>72 часа:</b> Лекции – 7 Семинарские и практические занятия – 8 + самостоятельная работа
2	Практика диагностического профиля	3 курс	<b>36 часов</b> – работа в ЦКДЛ и научно-учебной лаборатории кафедры
3	Лабораторные исследования в акушерстве и гинекологии	6 курс	72 часа, элективный курс
4	Лабораторные исследования при сердечно-сосудистых заболеваниях	6 курс	72 часа, элективный курс
5	Лабораторная медицина	6 курс	<b>72 часа:</b> Лекции – 7 Семинарские и практические занятия – 6 + самостоятельная работа

**Рис. 7. Программы преподавания лабораторной медицины в рамках основной (базовой) подготовки студентов по специальности «Лечебное дело»**

**Figure 7. Programs for teaching Laboratory Medicine within the curriculum of the specialty program 31.05.01 General Medicine**

Только в течение 2024 года около 5000 российских и зарубежных школьников стали участниками мероприятий, проводимых факультетом довузовского образования и молодежной науки. Подобный масштаб однозначно способствует развитию представлений о ПМ, повышению ответственности за свое собственное здоровье, популяризации достижений отечественных исследователей среди молодежи, вовлечению в разработку актуальных научно-исследовательских и проектных задач. Такие результаты, несомненно, будут содействовать расширению профильных знаний абитуриентов и осознанности их профессионального выбора, что в свою очередь приведет к формированию качественного контингента обучающихся для подготовки квалифицированных медицинских кадров для последующей реализации принципов ПМ в отечественном здравоохранении.

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ЗАДАЧИ В ПОДГОТОВКЕ КАДРОВ ДЛЯ ПМ

Образовательный опыт Центра Алмазова в области ПМ позволяет сформулировать перспективные задачи и пути их решения, которые обеспечат развитие персонализированного здравоохранения в стране:

1. Строить модель обучения на фундаменте соответствующих научных направлений с учетом опыта научных лидеров и научно-образовательных коллективов.
2. Организовать систему подготовки научно-педагогических кадров по направлению «Персонализированная медицина», разработать соответствующие программы повышения квалификации для преподавателей.
3. Включить вопросы ПМ в дисциплины образовательных программ базового образования медико-биологических направлений с возможностью выбора дисциплин и углубленной подготовки; разработать унифицированную образовательную программу/модуль «Персонализированная медицина» для медицинских вузов; развивать направление «Персонализированная медицина» в научной траектории обучающихся, в СНО, при подготовке научных докладов, в аспирантуре и др.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центр Алмазова успешно развивает традиции российской медицинской школы «лечить не болезнь, а больного» и готовит обучающихся всех уровней высшего образования к внедрению в клиническую практику высокотехнологичной персонализированной медицинской помощи.

Подготовка специалистов в области персонализированной медицины приведет со временем к замене существующей модели взаимоотношений «лечащий врач — пациент» на модель «врач-консультант — здоровый человек» и обеспечит переход от системы, ориентированной на лечение заболевания, к системе охраны индивидуального здоровья с использованием программ по управлению собственным здоровьем.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Shlyaxto EV, Konradi AO. Personalized medicine. History, current state, problems and prospects of implementation. Russian Journal for Personalized Medicine. 2021;1(1):6–20. In Russian [Шляхто Е.В., Конради А.О. Персонализированная медицина. История, современное состояние, проблемы и перспективы внедрения. Российский журнал персонализированной медицины. 2021;1(1):6–20].
2. Savelyeva MI. The ethics of personalized medicine. Medical Ethics. 2022; (2):4–11. In Russian [Савельева М.И. Персонализированная медицина с точки зрения медицинской этики. Медицинская этика. 2022;(2):4–12]. DOI: 10.24075/medet.2022.047.
3. Pooneh Salari, Bagher Larjani. Ethical issues surrounding personalized medicine: a literature review. Acta Med Iran. 2017;55(3):209–217.
4. Vavilova TV, Sirotkina OV, Chernish NYu, et al. Laboratory medicine in the modern practice of teaching doctors of clinical specialties. Russian journal of cardiology. 2021; 26(S1): 56–61. In Russian [Вавилова Т.В., Сироткина О.В., Черныш Н.Ю. и др. Лабораторная медицина в современной практике обучения врачей клинических направлений. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(S1): 56–61].
5. Sirotkina OV, Chernish NYu, Petrova NN, et al. Prerequisites for the creation and prospects for the implementation of the master's degree program in the field of training 06.04.01 Biology, profile "Medical laboratory research". Collection of materials of the II All-Russian scientific and practical conference "Professional improvement of healthcare workers — the way to the health of the nation" (March 2–3, 2023). Edited by O. F. Prirodova. Moscow: Federal State Educational Institution of Higher Education named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia. 2023. P. 11–13. In Russian [Сироткина О.В., Черныш Н.Ю., Петрова Н.Н. и др. Предпосылки создания и перспективы реали-

зации программы магистратуры по направлению подготовки 06.04.01 Биология, профиль «Медицинские лабораторные исследования». Сборник материалов II Всероссийской научно-практической конференции «Профессиональное совершенствование работников здравоохранения — путь к здоровью нации» (2–3 марта 2023 г.) / Под ред. О. Ф. Природовой. Москва: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. 2023. С. 11–13].

6. Vavilova T, Kalinina O, Puppo I, et al. Training of specialists in laboratory genetics: experience in developing the assessment tools and problems in organizing the procedure for primary specialized accreditation. *Medical Genetics*. 2020;19(12):80–82. In Russian [Вавилова Т.В., Калинина О.В., Пуппо И.Л. и др. Подготовка специалистов по лабораторной генетике: опыт разработки фондов оценочных средств и проблемы организации процедуры первичной специализированной аккредитации. *Медицинская генетика*. 2020;19(12):80–82].

#### Информация об авторах:

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Отдела молекулярной и радиационной биофизики ФГБУ «ПИЯФ им. Б. П. Константинова» НИЦ «Курчатовский институт»;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кухарчик Галина Александровна, д.м.н., доцент, заместитель директора Института медицинского образования по учебной и методической работе, декан лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пармон Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, директор Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии с клиникой, декан факультета довузовского образования и молодежной науки Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель НИЛ нейроклинической онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Липатова Екатерина Геннадьевна, специалист отдела организации приема факультета довузовского

образования и молодежной науки, ассистент кафедры гуманитарных наук Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Authors information:

Sirotkina Olga V., D.Sci. (Biol.), Professor of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher of the Laboratory of Human Genetics of the Department of Molecular and Radiation Biophysics of the Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre “Kurchatov Institute”;

Vavilova Tatiana V., D. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of the Laboratory Medicine with Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Kukharchik Galina A., D. Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Medical Education for educational and methodological work, Head of the General Medicine Department of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Parmon Elena V., Ph.D. (Med.), Head of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Pospelova Maria L., MD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology with Clinic, Dean of the Faculty of Pre-University Education and Youth Science of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre, head of the Research Institute of Neuroclinical Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Lipatova Ekaterina G., Admissions Office specialist at the Pre-University Education and Youth Science Faculty, Assistant of the Humanities’ Chair, the Institute of Medical Education of the Almazov National Research Centre.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК [618.19+616-006.6]:616-073.756.8:616.8

## ВОКСЕЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЧАСТЬ 1)

Николаева А. Э., Поспелова М. Л., Красникова В. В.,  
Маханова А. М., Тонян С. Н., Ефимцев А. Ю., Левчук А. Г.,  
Труфанов Г. Е., Войнов М. С., Самочерных К. А., Алексеева Т. М.

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

### Контактная информация:

Николаева Александра Эрнстовна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава  
России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: shura.nicolaeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 07.10.2024  
и принята к печати 25.10.2024

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин. Современные методы лечения, такие как химиотерапия, способны вызывать неблагоприятные последствия для центральной нервной системы, включая когнитивные нарушения, известные как «хемомозг». Методики визуализации головного мозга, такие как магнитно-резонансная морфометрия (МР-морфометрия), становятся важным инструментом для выявления этих изменений. **Цель.** Оценить изменения объемов различных структур головного мозга у пациенток, перенесших лечение РМЖ, с использованием метода воксельной морфометрии. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 86 пациенток (средний возраст  $43,27 \pm 4,38$  года) после лечения РМЖ и 26 здоровых женщин-добровольцев (средний возраст  $44 \pm 5,68$  года). Всем пациенткам проводилась МРТ головного мозга с использованием методики MPRAGE для исключения органической патологии и анализа объемных параметров структур мозга. Данные анализировались с помощью платформы VolBrain. **Результаты.** Морфометрический анализ выявил статистически значимое снижение объемов серого и белого вещества головного мозга у пациенток после химиотерапии по сравнению с контрольной группой. Это снижение сопровождалось жалобами на ухудшение когнитивных функций, включая снижение памяти и концентрации внимания, что коррелировало с уменьшением объема структур мозга. **Заключение.** Метод воксельной морфометрии позволяет выявлять минимальные изменения в структуре головного мозга у пациенток после лечения РМЖ. Полученные результаты

подтверждают значительное влияние химиотерапии на центральную нервную систему и подчеркивают необходимость ранней диагностики и реабилитации когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, магнитно-резонансная морфометрия, магнитно-резонансная томография, рак молочной железы, хемомозг

*Для цитирования:* Николаева А.Э., Поспелова М.Л., Красникова В.В. и др. Воксельная морфометрия в оценке состояния головного мозга у пациенток после лечения рака молочной железы (Часть 1). *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(6):495-503. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-495-503. EDN: SGCYTB

## VOXEL-BASED MORPHOMETRY IN THE ASSESSMENT OF BRAIN CONDITION IN PATIENTS AFTER BREAST CANCER TREATMENT (PART 1)

Nikolaeva A. E., Pospelova M. L., Krasnikova V. V., Mahanova A. M., Tonyan S. N., Efimtsev A. Yu., Levchuk A. G., Trufanov G. E., Voynov M. S., Samochernykh K. A., Alekseeva T. M.

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

**Corresponding author:**

Nikolaeva Alexandra E.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: shura.nikolaeva@yandex.ru

Received 07 October 2024; accepted  
25 October 2024

### ABSTRACT

**Background.** Breast cancer is one of the most common malignancies in women. Modern treatment methods, such as chemotherapy, can cause adverse effects on the central nervous system, including cognitive impairment known as “chemobrain”. Brain imaging techniques, such as voxel-based morphometry (VBM), are essential for diagnosing these changes. **Objective.** The study aimed to assess changes in brain structure volumes in breast cancer survivors using voxel-based morphometry. **Design and Methods.** The study included 86 patients (mean age  $43.27 \pm 4.38$  years) who underwent breast cancer treatment and 26 healthy volunteers (mean age  $44 \pm 5.68$  years). MRI of the brain was performed using the MPRAGE sequence to exclude organic pathology and analyze brain structure volumes. Data analysis was conducted using the VolBrain platform. **Results.** Morphometric analysis revealed a statistically signifi-

cant reduction in gray and white matter volumes in breast cancer patients after chemotherapy compared to the control group. This reduction was accompanied by complaints of cognitive decline, including memory and attention deficits, which correlated with decreased brain structure volumes. **Conclusion.** Voxel-based morphometry enables the detection of subtle changes in brain structure in breast cancer survivors. The results confirm the significant impact of chemotherapy on the central nervous system and highlight the need for early diagnosis and rehabilitation of cognitive impairments.

**Key words:** breast cancer, chemobrain, cognitive impairment, magnetic resonance imaging, voxel-based morphometry

*For citation: Nikolaeva AE, Pospelova ML, Krasnikova VV, et al. Voxel-based morphometry in the assessment of brain condition in patients after breast cancer treatment (Part 1). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(6):495-503. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-495-503. EDN: SGCYTB*

**Список сокращений:** МР-морфометрия — магнитно-резонансная морфометрия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПМЭС — постмастэктомический синдром, РМЖ — рак молочной железы, ЦНС — центральная нервная система.

## ЧАСТЬ 1

### ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) — одно из наиболее социально значимых онкологических заболеваний. По данным Международного агентства по изучению рака, он занимает 2-е место по распространенности среди всех онкологических заболеваний, уступая лишь раку легкого, и 1-е место в мире среди онкологических заболеваний у женщин. Абсолютное число случаев рака молочной железы, зарегистрированных в 2022 году, составляет 4 593 680. При этом подавляющее большинство из них приходится на страны Азии (42,9 %), европейские страны занимают 2-е место (24,3 %). Среди европейских стран лидирует Россия, где количество выявленных в 2022 году случаев составило 78 839 (14,1 %), далее следуют Германия, Франция, Великобритания, Италия и Испания [1].

Благодаря современным методам диагностики и активным информационным кампаниям по профилактике РМЖ, это заболевание все чаще выявляется на ранних стадиях. В 2011 году 65 % случаев были выявлены на I и II стадиях, в то время как в 2000

году — только 59 %. Эта динамика сохраняется, и в 2020 году на этих стадиях были диагностированы 72 % случаев. Современные тенденции в области персонализированной медицины способствуют уменьшению числа пациентов с III и IV стадиями заболевания: доля таких случаев снизилась с 24,8 % в 2011 году до 19,6 % в 2020 году для III стадии и с 9,1 % до 8,1 % для IV стадии [2]. Показатели выживаемости при раке значительно улучшились благодаря повышению уровня информированности, скрининга, профилактики, диагностики и лечения [3]. Очевидно, что многие пациенты составляют социально активную и трудоспособную часть населения, для которой важно не только излечиться от рака, но и сохранить качество жизни. Таким образом, своевременно начатое и полноценное лечение является не только медицинской, но и социально значимой задачей. Результат лечения пациентов основан на мультидисциплинарном подходе. Мультидисциплинарная команда, состоящая из хирургов, онкологов, химиотерапевтов и радиологов, подбирает оптимальную терапию для каждого пациента. Выбор терапевтической тактики зависит от многих факторов, таких как возраст, гормональный статус, стадия заболевания, фенотипические и генотипические особенности опухоли. Для лечения используются хирургическая тактика, адъювантная и неoadъювантная химиотерапия, гормонотерапия и лучевая терапия. Объем и показания к применению той или иной тактики подбираются индивидуально в зависимости от стадии процесса [4].

Однако в последних исследованиях, посвященных оценке состояния выживших после рака, отмечается явное преобладание неблагоприятных неврологических эффектов, связанных с химиотерапией, включая сосудистые осложнения, судороги, расстройства настроения, нарушение познавательной деятельности и периферические моно- и полинейропатии. Эпидемиологические исследования выявили вызванные химиотерапией когнитивные нарушения у различных типов онкологических больных, включая рак молочной железы, колоректальный рак и лимфому, а также опухоли головного мозга, такие как глиома, глиобластома и первичная лимфома центральной нервной системы [5]. Среди различных неврологических побочных эффектов у людей, переживших рак, могут наблюдаться когнитивные нарушения и депрессия, хотя обычно они малозаметны и зачастую пациенты не обращают на них внимания. Ряд факторов может либо защищать от развития когнитивных нарушений, либо повышать риск их возникновения. К таким факторам относятся усталость, депрессия или тревога, сопутствующий прием лекарств, косвенные и прямые эффекты химиотерапии (анемия или менопауза, вызванные химиотерапией), а также специфические для конкретного пациента факторы (возраст, уровень образования) [6]. Длительное воздействие химиотерапевтических агентов приводит к метаболическим и структурным изменениям в головном мозге и описывается таким общепринятым термином, как «хемомозг» [7]. Уже с первых сеансов химиотерапии пациенты отмечают снижение концентрации внимания, расплывчатость мыслей, снижение скорости мышления, а впоследствии и неспособность к многозадачности [8].

В качестве потенциального метода диагностики поражения центральной нервной системы (ЦНС) у женщин в отдаленном периоде после радикального лечения рака молочной железы выступает метод магнитно-резонансной томографии (МРТ). МРТ является важным инструментом в нейровизуализации, позволяющим детально изучать структуру и функциональное состояние мозга. Существуют различные методики МРТ, каждая из которых имеет свои особенности, преимущества и ограничения. Стандартная МРТ с использованием T1- и T2-последовательностей позволяет детально визуализировать структуру мозга благодаря высокому разрешению, однако подвержена артефактам и предоставляет лишь анатомическую информацию [9]. Более продвинутые методики, такие как функциональная МРТ (фМРТ), диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) и пер-

фузионная МРТ, помогают оценивать функциональную активность мозга, его микроструктуру и кровоснабжение, но также подвержены артефактам [10]. Магнитно-резонансная спектроскопия (МР-спектроскопия), в свою очередь, позволяет оценивать концентрацию различных метаболитов в мозге, но при этом достаточно сложна в интерпретации [11]. Так или иначе, как структурные, так и функциональные методики МРТ нашли свое применение в изучении хемомозга, позволяя анализировать все аспекты данного состояния [12, 13]. В предыдущих исследованиях с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ) были выявлены микроструктурные изменения в трактах белого вещества головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом (ПМЭС) [14]. Также при применении метода фМРТ были получены ценные данные об особенностях рабочих сетей (коннектома) головного мозга пациенток с вестибуло-атактическим синдромом, перенесших РМЖ, — функциональная коннективность в зонах, участвующих в регуляции координации движений и равновесия была существенно изменена [15]. Помимо данных методик существует еще одна специальная методика МРТ — магнитно-резонансная морфометрия (МР-морфометрия, воксельная морфометрия). Метод МР-морфометрии представляет собой современную технику нейровизуализации, применяемую для оценки объема серого вещества и коры мозга [16]. В процессе анализа изображения с применением специальных пакетов программ происходит сегментация мозга на серое вещество, белое вещество и спинномозговую жидкость с последующим сглаживанием и возможностью реконструкции срезов в объемные изображения [17]. МР-морфометрия является высокоточным методом, который нашел широкое применение в диагностике болезни Альцгеймера [18, 19], эпилепсии [20], шизофрении [21], депрессии [22], а также ряда других состояний, не вовлекающих центральную нервную систему в патологический процесс напрямую, таких как воспалительные заболевания кишечника [23]. Кроме того, с помощью МР-морфометрии было описано снижение объема серого вещества у пациенток с хронической нейропатической болью, перенесших рак молочной железы [24], а de Ruyter M. B. и соавторы в мультицентровом исследовании показали, что у женщин после химиотерапии РМЖ отмечается снижение объема серого вещества лобной доли [25]. Таким образом, МР-морфометрия может оказаться важным методом в оценке особенностей поражения ЦНС у женщин после лечения РМЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Открытое, одноцентровое, неконтролируемое исследование было проведено с целью оценки объемных параметров головного мозга у пациенток в позднем послеоперационном периоде после рака молочной железы и окончания курса химиотерапии. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с согласия Комитета по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 12.12.2022). Все участники, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

### Участники

В исследование были включены 86 женщин с диагнозом «рак молочной железы», которые окончили курс химиотерапии не менее 6 месяцев и не более 12 месяцев назад. Средний возраст пациенток составил  $43,27 \pm 4,38$  года (от 38 до 48 лет) на момент прохождения начала исследования. Все участницы были пациентками с раком молочной железы II или III стадии, прошедшими курс химиотерапии. Еще одним критерием включения в исследование была праворукость. Основные характеристики участниц приведены в таблице 1.

**Критерии исключения:** острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, череп-

но-мозговые травмы в анамнезе, онкологические заболевания в стадии прогрессирования, декомпенсация хронических заболеваний, психические расстройства, наличие противопоказаний к проведению МРТ, наркозависимость, психические расстройства в анамнезе, низкое качество изображения из-за металлических имплантатов или движения, клаустрофобия.

Пациенткам проводился неврологический осмотр, включавший сбор анамнеза (дата и объем оперативного вмешательства, курс химио- и/или лучевой терапии), жалоб с оценкой вовлечения головного мозга (головные боли, головокружение, нарушения сна, синкопальные состояния и дроп-атаки), выполнялось нейропсихологическое тестирование.

### Проведение МР-исследования

Исследование проводилось на томографе Magnetom Vida Siemens с силой индукции магнитного поля 3 Т.

Пациенткам выполнялась традиционная МРТ с использованием T1-, T2-взвешенных изображений, TIRM и DWI для исключения органической патологии головного мозга. Наряду с традиционной МРТ выполнялось исследование с применением T1-MPRAGE. Основной особенностью данной импульсной последовательности является высокая разрешающая способность: объем одного вокселя равен  $1 \text{ мм}^3$ . Это позволяет выполнять реконструкцию анатомических структур головного мозга в любой плоскости, в том числе в трехмерном режиме. Характеристики последовательностей приведены в таблице 2.

**Таблица 1. Клинические характеристики пациенток и добровольцев, участвующих в исследовании**

**Table 1. Clinical characteristics of patients and volunteers participating in the study**

	Всего	Возраст	Объем операции			Химиотерапия			Гормональная терапия
			По Маддену (одно/двусторонняя)	Секторальная резекция	Подкожная мастэктомия с одномоментной маммопластикой	ФАС	Доцетаксел/Паклитаксел	АС	
Пациентки	86	$43,27 \pm 4,38$	47	24	13	8	82	47	67
Добровольцы	26	$45 \pm 5,68$	-	-	-	-	-	-	-

**Таблица 2. Параметры импульсных последовательностей, использованных в данном исследовании****Table 2. Pulse sequence parameters used in this study**

	T2_tra	T2_fluid_tra	DWI	T2_cor	MPRAGE
Время повторения	3970,0 мс	9000,0 мс	2800,0 мс	3500,0 мс	2300 мс
Время эха	95,00 мс	96,0 мс	79,00 мс	95,00 мс	2,98 мс
FoV	220 мм	220 мм	220 мм	220 мм	256 мм
Толщина срезов	4,0 мм	4,0 мм	3,0 мм	4,0 мм	1,0 мм
Размер вокселя x (мм), y (мм)	0,4 x 0,4 x 4,0 мм	0,7 x 0,7 x 4,0 мм	1,7 x 1,7 x 3,0 мм	0,2 x 0,2 x 4,0 мм	1,0 x 1,0 x 1,1 мм
Время исследования	2:05	3:56	3:37	2:01	5:12

Анализ изображений основывался на пост-обработке 3D-MP-изображений, выполненных с изотропным вокселем. При MP-морфометрии большое значение отводится постобработке данных с помощью специальных математических алгоритмов и программ для персонального компьютера. В нашем исследовании мы использовали открытую общедоступную онлайн-платформу VolBrain [26]. Эта программа позволяет определить объемы внутричерепной полости (сумма всех показателей серого, белого вещества (СВ, БВ) и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)), изолированно ЦСЖ, СВ, БВ, объемы отдельных структур и отделов головного мозга (разделение левого и правого полушарий и мозжечка, ствол мозга, желудочки, подкорковые структуры и др.) [27]. Вся информация, которая подается в программу для сегментации, проходит через библиотеку шаблонов. Эта библиотека создавалась с применением множества исследований: туда были включены люди разного пола и возраста — здоровые взрослые, люди с болезнью Альцгеймера, младенцы. В нашем исследовании мы применяли библиотеку здоровых взрослых [28]. Сейчас при использовании программы VolBrain непосредственное участие врача-исследователя в работе с данными сводится к минимуму, все алгоритмы выполняются автоматически. После получения изображений MPRAGE в формате DICOM (digital imaging and communications in medicine) необходимо преобразовать его в формат NIFTY (The Neuroimaging Informatics Technology Initiative) [31]. Содержание большого объема данных в файлах DICOM делает их очень информативными, но в

то же время сложными в работе. Формат NIFTI активно применяется в нейровизуализационных исследованиях, позволяя сопоставлять различные инструменты обработки и анализа изображений [32]. Файл в формате NIFTI загружается в программу VolBrain, где автоматически проходит анализ данных, и в итоге мы получаем заключение. Оно представлено в двух файлах разных форматов pdf и csv, которые приходят на электронную почту. В своем исследовании мы указывали пол и возраст пациентов и добровольцев, поэтому алгоритмы VolBrain нам предоставили абсолютные и относительные показатели объемов структур головного мозга в соответствии с возрастом и полом. В качестве референсных значений в нашем исследовании использовались наши собственные данные группы здоровых женщин-добровольцев соответствующего возраста.

#### **Статистическая обработка данных**

Для статистического анализа использовали программу Statistica 12.5 (TIBCO Software Inc., Пало-Альто, Калифорния, США). Для оценки качественных переменных применяли абсолютные и относительные показатели числа наблюдений. Статистически значимыми считались р-значения менее 0,05. Анализ проводился попарно с использованием U-теста Манна-Уитни для групп, показавших статистически значимые результаты.

#### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Cancer Today [Internet]. [cited 2024 Aug 13]. Available from: [https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=20&populations=100\\_112\\_191\\_196\\_203\\_208\\_233\\_246\\_250\\_276\\_300\\_348\\_352\\_372\\_380\\_40\\_428\\_440\\_442\\_470\\_498\\_499\\_528\\_56\\_57\\_616\\_620\\_642\\_643\\_688\\_70\\_703\\_705\\_724\\_752\\_756\\_8\\_804\\_807\\_826](https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=20&populations=100_112_191_196_203_208_233_246_250_276_300_348_352_372_380_40_428_440_442_470_498_499_528_56_57_616_620_642_643_688_70_703_705_724_752_756_8_804_807_826)
2. Merino Bonilla JA, Torres Tabanera M, Ros Mendoza LH. Breast cancer in the 21st century: from early detection to new therapies. *Radiologia* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Oct 11];59(5):368–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712528/>
3. Katsura C, Ogunmwoyi I, Kankam HKN, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond)* [Internet]. 2022 Feb 2 [cited 2024 Oct 11];83(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35243878/>
4. Breast Cancer Treatment (PDQ®) — NCI [Internet]. [cited 2024 Oct 4]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-treatment-pdq>
5. Yang MY, Moon CJ. Neurotoxicity of cancer chemotherapy. *Neural Regen Res* [Internet]. 2013 Jun 6 [cited 2024 Aug 13];8(17):1606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145960/>
6. Fleming B, Edison P, Kenny L. Cognitive impairment after cancer treatment: mechanisms, clinical characterization, and management. *BMJ* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 10];380. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36921926/>
7. Rao V, Bhushan R, Kumari P, et al. Chemobrain: A review on mechanistic insight, targets and treatments. *Adv Cancer Res* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Apr 10];155:29–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35779876/>
8. Onzi GR, D'Agustini N, Garcia SC, et al. Chemobrain in Breast Cancer: Mechanisms, Clinical Manifestations, and Potential Interventions. *Drug Saf* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Apr 10];45(6):601–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35606623/>
9. Pinter NK, Fritz J V. Neuroimaging for the Neurologist: Clinical MRI and Future Trends. *Neurol Clin* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Aug 11];38(1):1–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31761054/>
10. Yousaf T, Dervenoulas G, Politis M. Advances in MRI Methodology. *Int Rev Neurobiol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Aug 11];141:31–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30314602/>
11. Rhodes CJ. Magnetic resonance spectroscopy. *Sci Prog* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Jul 26];100(3):241–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28779760/>
12. Simó M, Rifà-Ros X, Rodriguez-Fornells A, Bruna J. Chemobrain: a systematic review of structural and functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2013 Sep [cited 2024 Aug 11];37(8):1311–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23660455/>
13. Yao S, Zhang Q, Yao X, et al. Advances of neuroimaging in chemotherapy related cognitive impairment (CRCI) of patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Aug 11];201(1):15–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37329458/>
14. Bukkieva T, Pospelova M, Efimtsev A, et al. Microstructural Properties of Brain White Matter Tracts in Breast Cancer Survivors: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Pathophysiology* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Apr 10];29(4):595–609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36278563/>
15. Nikolaeva A, Pospelova M, Krasnikova V, et al. Elevated Levels of Serum Biomarkers Associated with Damage to the CNS Neurons and Endothelial Cells Are Linked with Changes in Brain Connectivity in Breast Cancer Patients with Vestibulo-Atactic Syndrome. *Pathophysiology*. 2023. Vol 30. Pages 260–274 [Internet]. 2023 Jun 15 [cited 2024 Apr 10];30(2):260–74. Available from: <https://www.mdpi.com/1873-149X/30/2/22/htm>
16. Goto M, Abe O, Hagiwara A, et al. Advantages of Using Both Voxel- and Surface-based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications. *Magn Reson Med Sci* [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 7];21(1):41–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35185061/>
17. Nemoto K. [Understanding Voxel-Based Morphometry]. *Brain Nerve* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2024 Aug 7];69(5):505–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479527/>
18. Huang H, Zheng S, Yang Z, et al. Voxel-based morphometry and a deep learning model for the diagnosis of early Alzheimer's disease based on cerebral gray matter changes. *Cereb Cortex* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Aug 7];33(3):754–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35301516/>
19. Sakurai K, Kaneda D, Morimoto S, et al. Voxel-Based and Surface-Based Morphometry Analysis in Patients with Pathologically Confirmed Argrophilic Grain Disease and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 7];93(1):379–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37005887/>
20. Kotikalapudi R, Martin P, Marquetand J, et al. Systematic Assessment of Multispectral Voxel-Based Morphometry in Previously MRI-Negative Focal Epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Aug 7];39(11):2014–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337431/>

21. Li C, Liu W, Guo F, et al. Voxel-based morphometry results in first-episode schizophrenia: a comparison of publicly available software packages. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Aug 7];14(6):2224–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31377989/>
22. Shao H, Li N, Chen M, et al. A voxel-based morphometry investigation of brain structure variations in late-life depression with insomnia. *Front Psychiatry* [Internet]. 2023 [cited 2024 Aug 7];14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37275990/>
23. Kornelsen J, McIver T, Uddin MN, et al. Altered voxel-based and surface-based morphometry in inflammatory bowel disease. *Brain Res Bull* [Internet]. 2023 Oct 15 [cited 2024 Aug 7];203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37797750/>
24. Hatchard T, Penta S, Mioduzsewski O, et al. Increased gray matter following mindfulness-based stress reduction in breast cancer survivors with chronic neuropathic pain: preliminary evidence using voxel-based morphometry. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Aug 7];122(3):735–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35113361/>
25. de Ruiter MB, Deardorff RL, Blommaert J, et al. Brain gray matter reduction and premature brain aging after breast cancer chemotherapy: a longitudinal multicenter data pooling analysis. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Aug 7];17(5):507–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37256494/>
26. volBrain: an Automated MRI Brain Volumetric System [Internet]. [cited 2024 Aug 13]. Available from: <https://volbrain.net/>
27. Coupé P, Manjón JV, Fonov V, et al. Patch-based segmentation using expert priors: application to hippocampus and ventricle segmentation. *Neuroimage* [Internet]. 2011 Jan 15 [cited 2024 Aug 13];54(2):940–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20851199/>
28. Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform* [Internet]. 2016 Jul 27 [cited 2024 Aug 13];10(JUL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512372/>
29. Romero JE, Manjón JV, Tohka J, et al. NABS: non-local automatic brain hemisphere segmentation. *Magn Reson Imaging* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Aug 13];33(4):474–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660644/>
30. Manjón JV, Eskildsen SF, Coupé P, et al. Nonlocal intracranial cavity extraction. *Int J Biomed Imaging* [Internet]. 2014 [cited 2024 Aug 13];2014. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25328511/>
31. Varma DR. Managing DICOM images: Tips and tricks for the radiologist. *Indian J Radiol Imaging* [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2024 Aug 13];22(1):4–
13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22623808/>
32. Li X, Morgan PS, Ashburner J, et al. The first step for neuroimaging data analysis: DICOM to NIfTI conversion. *J Neurosci Methods*. 2016 May 1;264:47–56.

#### Информация об авторах:

Николаева Александра Эрнстовна, аспирант кафедры неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник НИЛ нейроклинической онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пospelova Мария Львовна, д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии с клиникой, декан факультета довузовского образования и молодежной науки Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель НИЛ нейроклинической онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Красникова Варвара Валерьевна, младший научный сотрудник НИЛ нейроклинической онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маханова Альбина Мансуровна, младший научный сотрудник НИЛ нейроклинической онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тонян Самвел Николаевич, аспирант кафедры неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник НИЛ нейроклинической онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Левчук Анатолий Геннадьевич, научный сотрудник НИО лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник НИО лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Войнов Марк Сергеевич, лаборант-исследователь НИЛ нейроклинической онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., профессор РАН, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Alekseeva Tatyana M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Almazov National Medical Research Centre.

#### Authors Information:

Nikolaeva Alexandra E., Postgraduate Student at the Department of Neurology, Almazov National Medical Research Centre, Junior Researcher at the Neuroclinical Oncology Research Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Pospelova Maria L., MD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology with Clinic, Dean of the Faculty of Pre-University Education and Youth Science of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre, head of the Research Institute of Neuroclinical Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Krasnikova Varvara V., Junior Researcher at the Neuroclinical Oncology Research Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Mahanova Albina M., Junior Researcher at the Neuroclinical Oncology Research Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Tonyan Samvel N., Postgraduate Student at the Department of Neurology, Almazov National Medical Research Centre;

Efimtsev Alexander Yu., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Lead Researcher at the Neuroclinical Oncology Research Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Levchuk Anatoly G., Researcher of the Radiology Research Department, Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiological Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre, Chief Researcher of the Radiology Research Department;

Voynov Mark S., Research Assistant at the Neuroclinical Oncology Research Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Samochernykh Konstantin A., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — the branch of Almazov National Medical Research Centre;

ISSN 2782-3806

ISSN 2782-3814 (Online)

УДК [618.19+616-006.6]:616-073.756.8:616.8

## ВОКСЕЛЬНАЯ МОРФОМЕТРИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ЧАСТЬ 2)

Николаева А. Э., Поспелова М. Л., Красникова В. В.,  
Маханова А. М., Тонян С. Н., Ефимцев А. Ю., Левчук А. Г.,  
Труфанов Г. Е., Войнов М. С., Самочерных К. А., Алексеева Т. М.

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

### Контактная информация:

Николаева Александра Эрнстовна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: shura.nicolaeva@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 07.10.2024  
и принята к печати 25.10.2024

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин. Современные методы лечения, такие как химиотерапия, способны вызывать неблагоприятные последствия для центральной нервной системы, включая когнитивные нарушения, известные как «хемоз-мозг». Методики визуализации головного мозга, такие как магнитно-резонансная морфометрия (МР-морфометрия), становятся важным инструментом для выявления этих изменений. **Цель.** Оценить изменения объемов различных структур головного мозга у пациенток, перенесших лечение РМЖ, с использованием метода воксельной морфометрии. **Материалы и методы.** В исследовании участвовали 86 пациенток (средний возраст  $43,27 \pm 4,38$  года) после лечения РМЖ и 26 здоровых женщин-добровольцев (средний возраст  $44 \pm 5,68$  года). Всем пациенткам проводилась МРТ головного мозга с использованием методики MP-RAGE для исключения органической патологии и анализа объемных параметров структур мозга. Данные анализировались с помощью платформы VolBrain. **Результаты.** Морфометрический анализ выявил статистически значимое снижение объемов серого и белого вещества головного мозга у пациенток после химиотерапии по сравнению с контрольной группой. Это снижение сопровождалось жалобами на ухудшение когнитивных функций, включая снижение памяти и концентрации внимания, что коррелировало с уменьшением объема структур мозга.

**Заключение.** Метод воксельной морфометрии позволяет выявлять минимальные изменения в структуре головного мозга у пациенток после лечения РМЖ. Полученные результаты подтверждают значительное влияние химиотерапии на центральную нервную систему и подчеркивают необходимость ранней диагностики и реабилитации когнитивных нарушений.

**Ключевые слова:** когнитивные нарушения, магнитно-резонансная морфометрия, магнитно-резонансная томография, рак молочной железы, хемомозг

*Для цитирования:* Николаева А.Э., Поспелова М.Л., Красникова В.В. и др. Воксельная морфометрия в оценке состояния головного мозга у пациенток после лечения рака молочной железы (Часть 2). Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(6):504-516. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-504-516. EDN: SJAKGH

## VOXEL-BASED MORPHOMETRY IN THE ASSESSMENT OF BRAIN CONDITION IN PATIENTS AFTER BREAST CANCER TREATMENT (PART 2)

Nikolaeva A. E., Pospelova M. L., Krasnikova V. V., Mahanova A. M., Tonyan S. N., Efimtsev A. Yu., Levchuk A. G., Trufanov G. E., Voynov M. S., Samochernykh K. A., Alekseeva T. M.

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

### Corresponding author:

Nikolaeva Alexandra E.,  
Almazov National Medical Research Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: shura.nikolaeva@yandex.ru

Received 07 October 2024; accepted  
25 October 2024

### ABSTRACT

**Background.** Breast cancer is one of the most common malignancies in women. Modern treatment methods, such as chemotherapy, can cause adverse effects on the central nervous system, including cognitive impairment known as “chemobrain”. Brain imaging techniques, such as voxel-based morphometry (VBM), are essential for diagnosing these changes. **Objective.** The study aimed to assess changes in brain structure volumes in breast cancer survivors using voxel-based morphometry. **Design and Methods.** The study included 86 patients (mean age  $43.27 \pm 4.38$  years) who underwent breast cancer treatment and 26 healthy volunteers (mean age  $44 \pm 5.68$  years). MRI of the brain was performed using the MPRAGE sequence to exclude organic pathology and analyze brain structure volumes. Data analysis was conducted using the VolBrain platform. **Results.** Morphometric analysis revealed a statistically significant reduction in gray and white matter volumes in breast cancer patients after chemotherapy compared to the control group. This reduction was accompanied by complaints of cognitive decline, including memory and attention deficits, which correlated with decreased brain structure volumes. **Conclusion.** Voxel-based morphometry enables the detection of subtle changes in brain structure in breast cancer survivors. The results confirm the significant impact of chemotherapy on the central nervous system and highlight the need for early diagnosis and rehabilitation of cognitive impairments.

**Key words:** breast cancer, chemobrain, cognitive impairment, magnetic resonance imaging, voxel-based morphometry

*For citation: Nikolaeva AE, Pospelova ML, Krasnikova VV, et al. Voxel-based morphometry in the assessment of brain condition in patients after breast cancer treatment (Part 2). Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(6):504-516. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-504-516. EDN: SJAKGH*

**Список сокращений:** МР-морфометрия — магнитно-резонансная морфометрия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПМЭС — пост-мастэктомический синдром, РМЖ — рак молочной железы, ЦНС — центральная нервная система.

## ЧАСТЬ 2

### РЕЗУЛЬТАТЫ

#### *Клиническая картина*

Пациентки жаловались на трудности в подборе слов (48 %), снижение концентрации внимания, необходимость прилагать больше усилий для выполнения основных профессиональных обязанностей (86 %), почти все отмечали снижение памяти на недавние события, при этом многие пациентки стали использовать стикеры или блокноты для записей (90 %), 17 % пациентов отмечали неуверенность при ходьбе, 33 % испытывали головокружения, не свя-

занные с изменением положения головы или колебаниями артериального давления, головные боли напряженного типа беспокоили 61 % пациентов.

На рисунках 2–6 представлены МР-изображения и данные отчета здоровых добровольцев и пациенток после химиотерапии. Красной стрелкой обозначено белое вещество мозга.

На сагиттальных MPRAGE-изображениях мозга здорового добровольца (рис. 2B) и пациента после химиотерапии (рис. 2D) отмечается уменьшение объема серого (желтая стрелка) и белого вещества (белая стрелка), увеличение объема спинномозговой жидкости (оранжевая стрелка) у пациента. При сопоставлении снимков здорового добровольца (рис. 2A) и пациентки (рис. 2C) отмечается различие объемов преимущественно белого вещества головного мозга.

В таблице 3 приведены данные, полученные при сравнении группы пациентов после курса химиотерапии и группы здоровых добровольцев.

**Таблица 3. Сравнение объемов областей мозга между группами участников исследования**

**Table 3. Comparison of volumes between groups of study participants**

Анатомическая область	Объем, см <sup>3</sup>	
	Пациенты	Добровольцы
Серое вещество	726,8±35,468	767,157±53,607
Серое вещество коры	571,924±29,842	603,895±46,37
Серое вещество мозжечка	110,887±6,594	116,928±6,236
Головной мозг (белое и серое вещество)	1172,457±57,015	1234,076±78,145
Общий объем больших полушарий	1035,845±52,585	1090,27±73,961
Правое полушарие мозга	519,053±26,025	544,652±36,502
Левое полушарие мозга	516,791±26,619	545,618±37,462
Общий объем серого вещества коры больших полушарий	615,86±31,358	650,229±49,426
Серое вещество коры правого полушария	308,807±15,721	325,034±24,286
Серое вещество коры левого полушария	307,053±15,83	325,195±25,14
Общий объем мозжечка	125,169±7,138	132,345±6,944
Правое полушарие мозжечка	63,076±3,65	66,548±3,448
Левое полушарие мозжечка	62,094±3,503	65,797±3,496
Общий объем серого вещества мозжечка	99,444±6,027	105,466±5,649
Серое вещество правого полушария мозжечка	50,209±3,104	53,103±2,809

Серое вещество левого полушария мозжечка	49,235±2,945	52,363±2,839
Правый базальный передний мозг	0,299±0,033	0,333±0,051
Левый таламус	7,683±0,486	8,382±0,673
Общий объем вентрального отдела промежуточного мозга	9,317±0,53	9,829±0,486
Общий объем лобной доли	185,903±11,382	199,872±16,955
Лобная доля правого полушария	93,534±5,792	100,542±8,555
Лобная доля левого полушария	92,369±6,112	99,33±8,589
Общий объем лобного полюса	6,397±0,789	7,092±0,756
Общий объем нижней лобной извилины (оперкулярная область)	6,685±0,848	7,504±1,193
Нижняя лобная извилина (оперкулярная область) правого полушария	3,403±0,52	4,1±0,856
Передняя орбитальная извилина правого полушария	2,188±0,393	2,555±0,467
Общий объем латеральной орбитальной извилины	4,797±0,667	5,551±0,688
Латеральная орбитальная извилина левого полушария	2,417±0,436	2,991±0,408
Общий объем прецентральной извилины	27,269±1,878	29,955±2,189
Прецентральная извилина правого полушария	13,717±1,032	14,926±1,118
Прецентральная извилина левого полушария	13,552±0,945	15,029±1,133
Общий объем дополнительной моторной коры	11,088±1,109	12,212±1,096
Дополнительная моторная кора левого полушария	5,624±0,569	6,191±0,635
Общий объем височной доли	115,325±6,57	121,614±7,285
Височная доля левого полушария	57,753±3,313	61,238±3,474
Веретенообразная извилина правого полушария	8,147±0,846	8,948±0,758
Полярная пластинка левого полушария	2,023±0,208	2,261±0,284
Общий объем верхней височной извилины	14,029±1,202	15,435±1,899
Верхняя височная извилина правого полушария	6,896±0,827	7,691±1,009
Верхняя височная извилина левого полушария	7,133±0,568	7,744±0,89
Общий объем височного полюса	18,722±1,508	20,084±1,823
Височный полюс левого полушария	9,192±0,721	10,066±0,927
Верхняя краевая извилина правого полушария	9,004±1,169	10,121±1,458
Общий объем верхней затылочной извилины	8,947±0,985	9,89±1,309
Лимбическая кора правого полушария	20,518±1,629	22±1,464
Передняя часть поясной извилины правого полушария	4,933±0,636	5,586±0,881
Общий объем передней островковой доли	8,13±0,65	8,775±0,669

## Жалобы пациентов

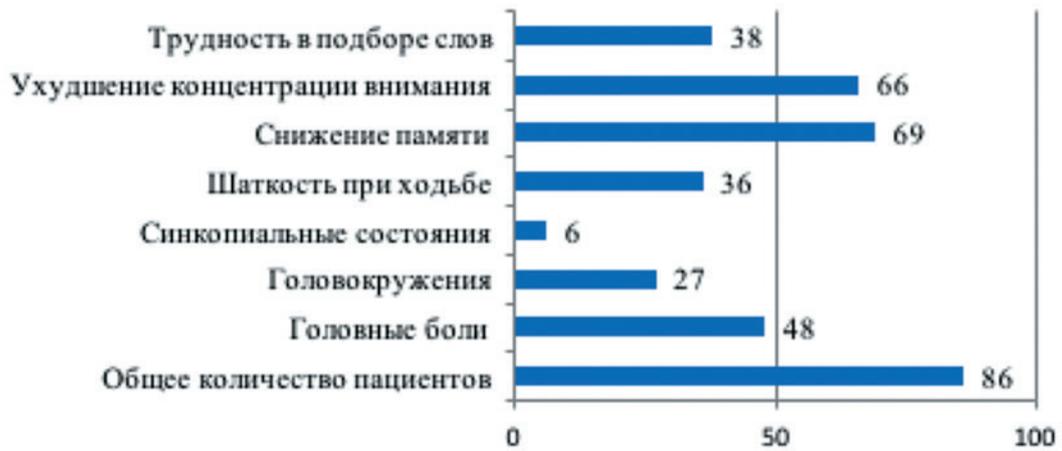
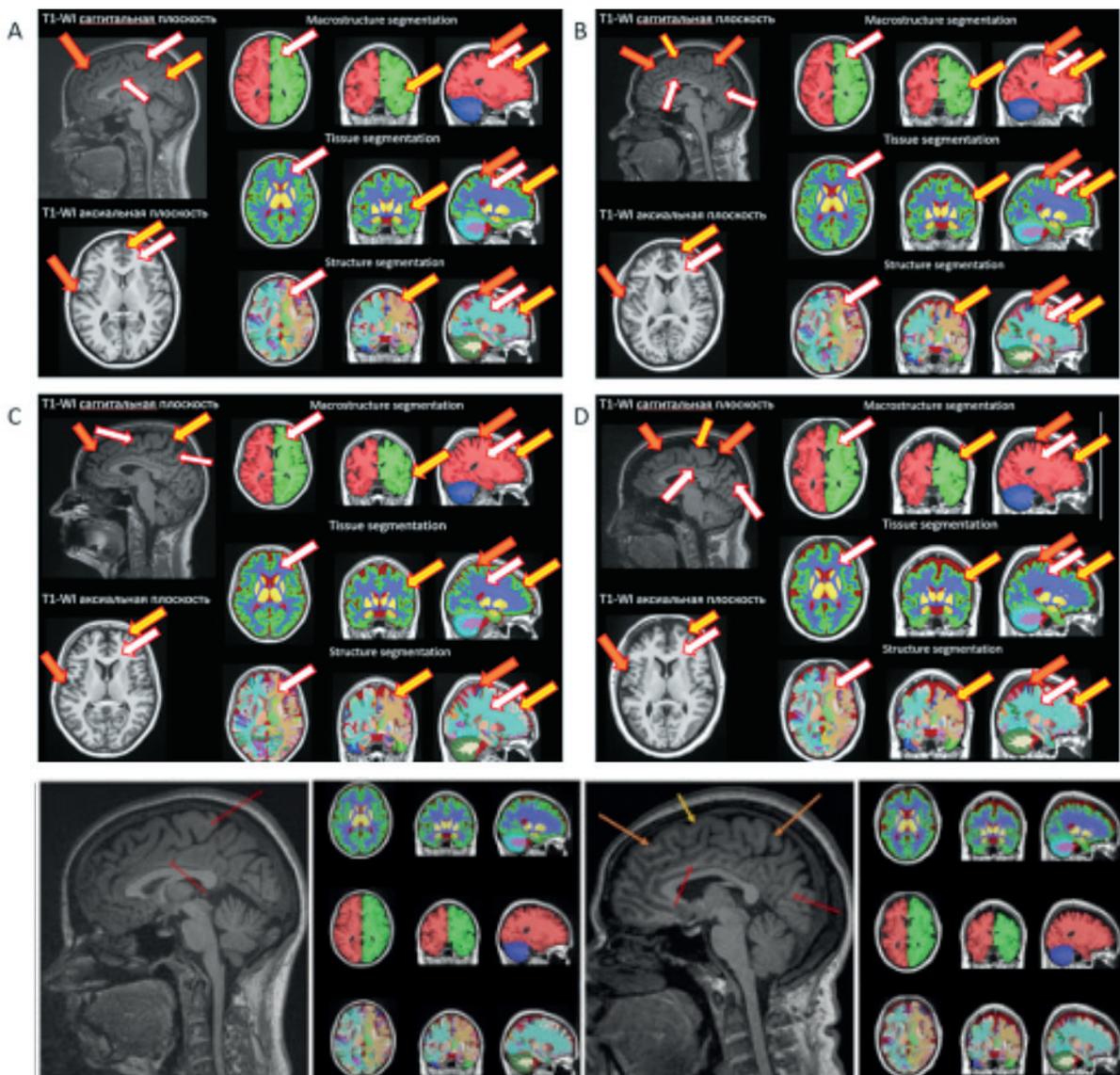


Рис. 1. Основные жалобы пациентов, n = 86

Figure 1. The main complaints of patients, n = 86



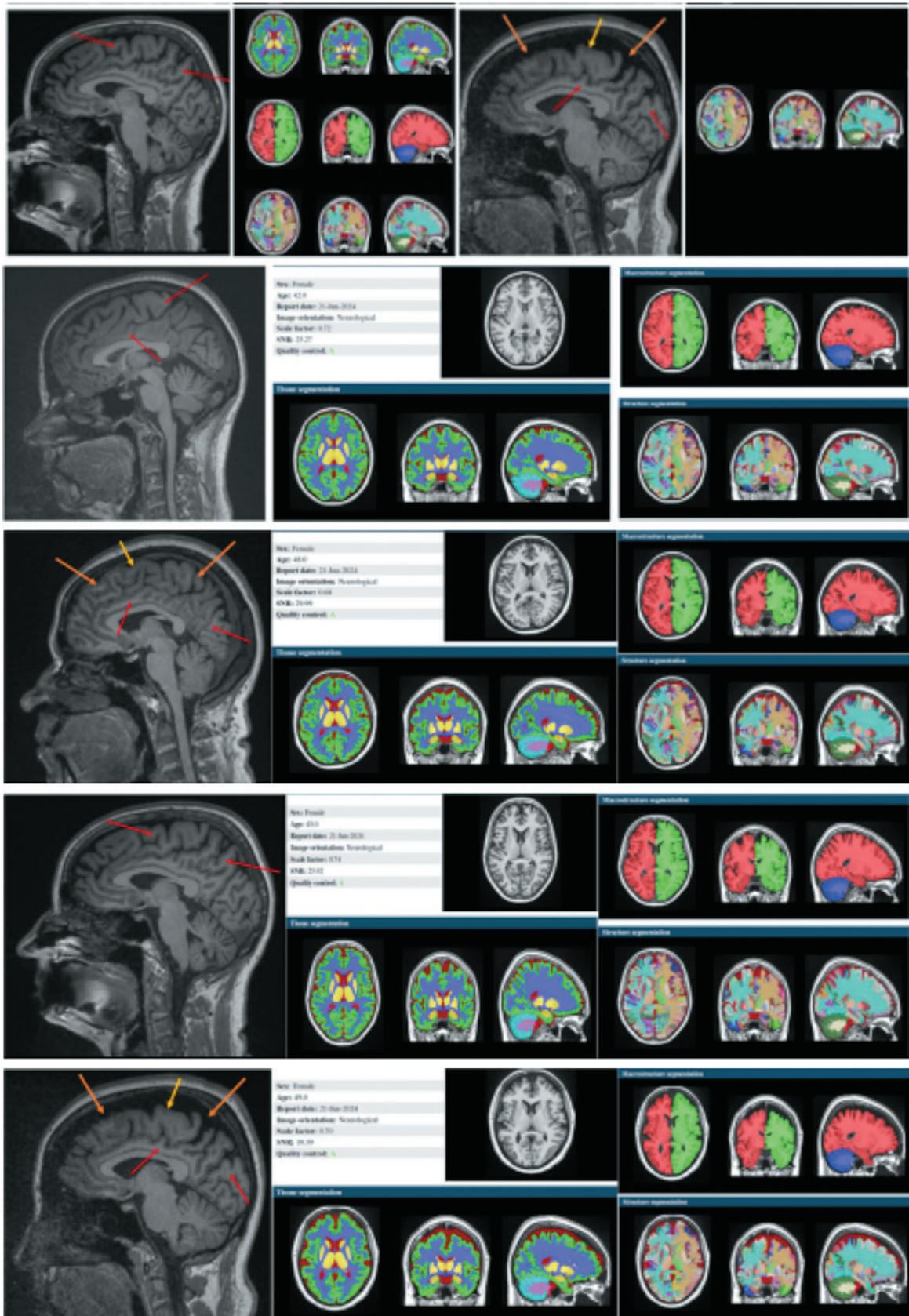


Рис. 2. Примеры МР-морфометрии наиболее репрезентативных участников исследования

Figure 2. Examples of MR morphometry of the most representative study participants

Основываясь на статистически достоверных данных, а также учитывая жалобы пациенток, мы сформировали диаграммы boxplot, наглядно де-

монстрирующие различие в объемах различных областей головного мозга пациенток (основная группа) и здоровых добровольцев.



Рис. 3. Объем серого вещества, см<sup>3</sup>

Figure 3. Volume of gray matter, cm<sup>3</sup>

*Объем серого вещества.* Медиана в основной группе ниже, что указывает на уменьшение объема серого вещества по сравнению с контрольной группой. Вариативность данных схожа в обеих группах.

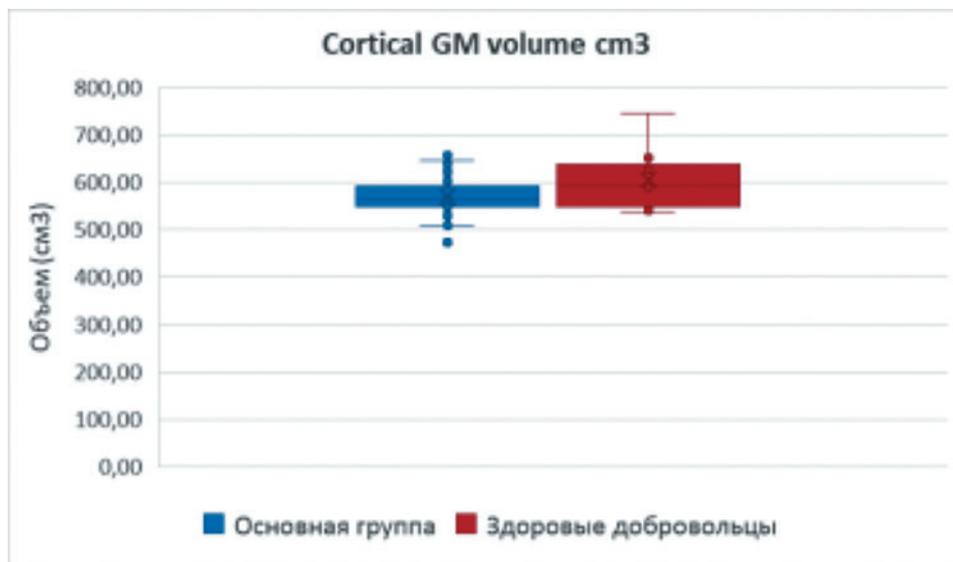


Рис. 4. Объем серого вещества коры головного мозга, см<sup>3</sup>

Figure 4. The volume of gray matter of the cerebral cortex, cm<sup>3</sup>

*Объем серого вещества коры головного мозга.* У основной группы наблюдается снижение медианы, что говорит об уменьшении объема серого вещества коры. Вариативность данных сопоставима в обеих группах.

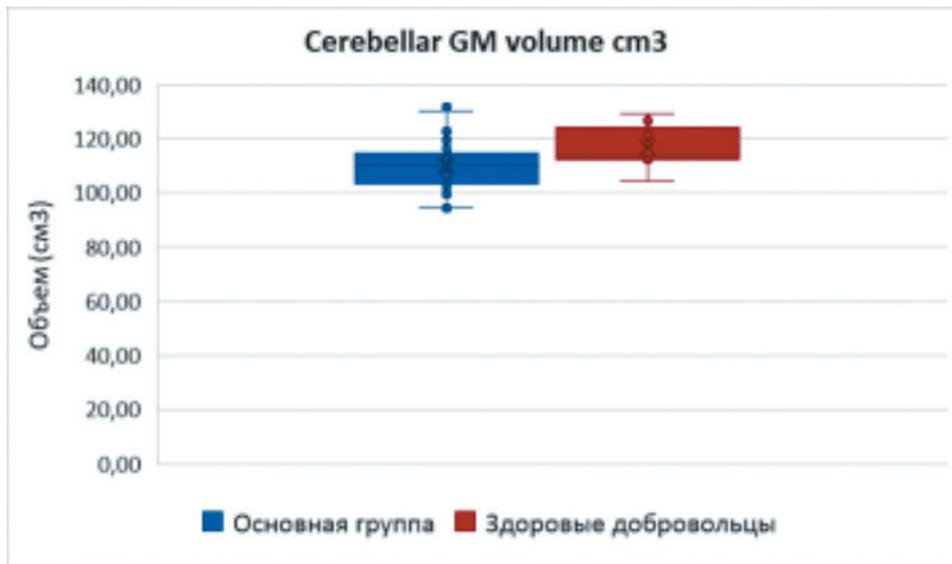


Рис. 5. Объем серого вещества мозжечка, см<sup>3</sup>

Figure 5. Volume of cerebellar gray matter, cm<sup>3</sup>

*Объем серого вещества мозжечка.* Медиана у основной группы ниже, что может свидетельствовать о снижении объема серого вещества мозжечка. Разброс данных остается схожим с контрольной группой.

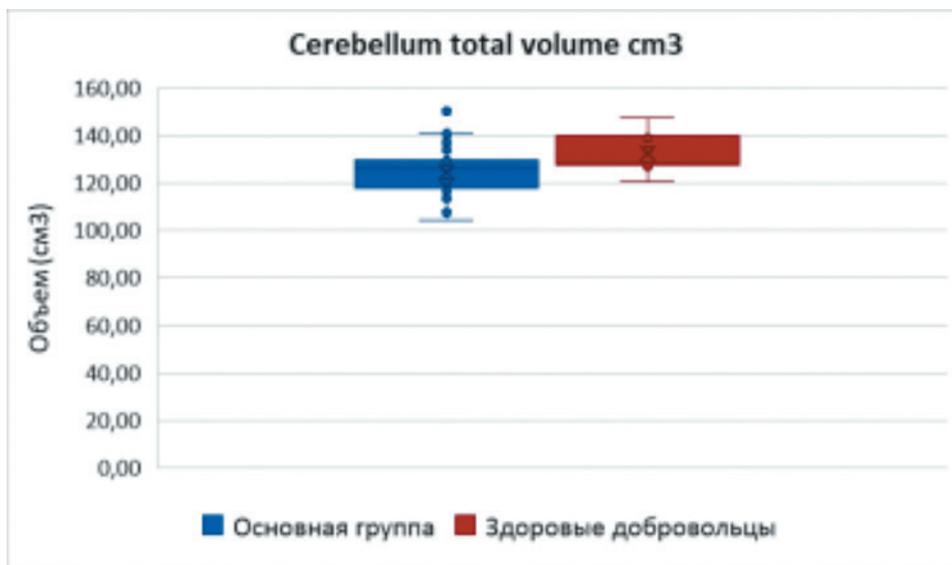


Рис. 6. Общий объем мозжечка, см<sup>3</sup>

Figure 6. The total volume of the cerebellum, cm<sup>3</sup>

*Общий объем мозжечка.* Медиана у основной группы ниже, что указывает на уменьшение общего объема мозжечка. Вариативность данных схожа в обеих группах.

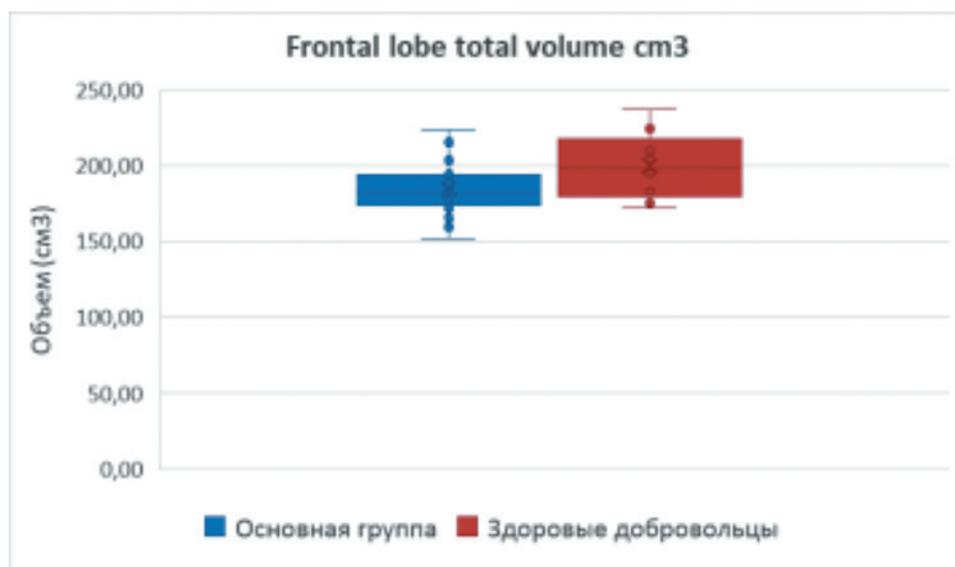


Рис. 7. Общий объем лобной доли, см<sup>3</sup>

Figure 7. The total volume of the frontal lobe, cm<sup>3</sup>

*Общий объем лобной доли.* Медиана у основной группы ниже, что может свидетельствовать о снижении общего объема лобной доли. Разброс данных остается аналогичным.

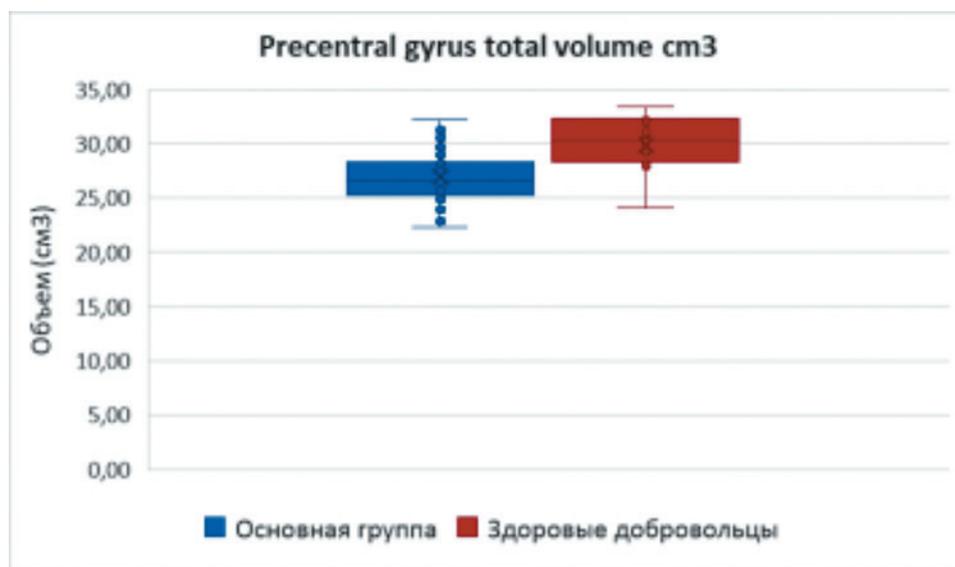


Рис. 8. Общий объем прецентральной извилины, см<sup>3</sup>

Figure 8. Total volume of the precentral gyrus, cm<sup>3</sup>

*Общий объем прецентральной извилины.* Медиана в основной группе ниже, что говорит о снижении объема прецентральной извилины. Вариативность данных схожа в обеих группах.

В группах здоровых добровольцев и пациенток наблюдаются существенные различия по всем исследуемым параметрам. У добровольцев значения показателей выше и более разнообразные, что говорит о большей вариативности в их данных. У пациенток значения более сгруппированы и однородны, с меньшим разбросом.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с увеличением выживаемости онкологических больных существует необходимость устранения возможных осложнений, которые могут спровоцировать современные методы лечения. Среди этих побочных эффектов особое беспокойство вызывают те, которые влияют на когнитивные способности и другие функции мозга. Возникновение когнитивных нарушений, вызванных химиотерапией, было продемонстрировано на моделях животных и людях. В последние годы хемомозг привлек внимание как серьезный побочный эффект химиотерапии. Хемомозг является известным состоянием, однако, по-прежнему не разработан единый алгоритм его диагностики. Для оценки состояния головного мозга нами была выбрана методика МР-морфометрии. Она позволяет оценить абсолютный объем той или иной структуры головного мозга и сравнить его с референсными значениями. Однозначным положительным аспектом этой методики является независимость от врача-исследователя, поскольку в обработке данных минимизирован человеческий фактор, что делает полученные данные более объективными и достоверными. Еще одна положительная черта — это отсутствие необходимости набирать большую группу для анализа и сравнения. А в некоторых случаях группа сравнения вообще может не потребоваться. Пакет программ VolBrain позволяет оценить исследование одного субъекта благодаря наличию в базе данных программы обширной библиотеки, насчитывающей более 600 субъектов разного пола и возраста [3]. Такой подход позволяет не дожидаться набора большого числа субъектов для исследования, а работать с малыми группами. Что делает возможным начать лечение и реабилитацию как можно в более ранние сроки. Насколько можно судить, наше исследование является одним из немногих проспективных исследований, посвященных оценке состояния головного мозга и его отдельных структур в когорте молодых и трудоспособных женщин, прошедших лечение по поводу рака молочной железы. Мы обнаружили статистически значимое различие в объемах головного мозга наших пациенток и группы контроля, при

этом отмечается корреляция между уменьшением объемов структур головного мозга в группе лиц после химиотерапии и жалобами пациенток.

В данном исследовании нам не удалось выявить корреляцию между режимом химиотерапии, жалобами и уменьшением объемов структур головного мозга. Вероятно, это связано с применением различных режимов химиотерапии. В дальнейшем мы постараемся расширить группу исследования, обратить большее внимание на режимы химиотерапии, поскольку многие авторы отмечают связь между конкретным химиопрепаратом и теми или иными проявлениями. Так, например, Chen В. Т., Sethi S., Jin T. и их коллеги отмечают, что в группе прошедших лечение циклофосфомидом обнаружено снижение объема височной доли в сравнении со здоровыми добровольцами [12]. Наши данные не противоречат результатам прочих исследований. Так, Inagaki M., Yoshikawa E., Matsuoka Y. и соавторы в своем исследовании выживших после рака молочной железы выявили статистически значимые различия в некоторых областях головного мозга при сравнении групп с применением химиотерапии и без нее. Тем не менее, по прошествии 3 лет данные изменения уже не были обнаружены [13].

Несмотря на малую выборку пациентов, нам удалось выявить статистически достоверные изменения в головном мозге, что делает наше исследование значимым и перспективным. Безусловно, мы продолжим изучать состояние головного мозга в данной когорте пациенток, но уже по прошествии большего времени после окончания лечения, также мы постараемся расширить выборку, чтобы получить собственные данные о возможном восстановлении объема головного мозга и факторах, на него влияющих.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациенток с раком молочной железы выявляются изменения центральной нервной системы после комплексного лечения РМЖ. В нашем исследовании мы применили методику магнитно-резонансной морфометрии. Она позволила нам выявить изменения объемных показателей головного мозга. Мы установили, что после комплексного лечения РМЖ у пациенток отмечается статистически достоверное уменьшение объемов некоторых отделов головного мозга в сравнении с группой здоровых женщин-добровольцев того же возраста. Наличие этих изменений может подтверждать изменения морфологии головного мозга у пациенток с данной нозологией.

**Конфликт интересов / Conflict of interest**

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

**Финансирование / Funding**

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301 от 20 апреля 2022 г.). / The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

- Bukkueva T, Pospelova M, Efimtsev A, et al. Microstructural Properties of Brain White Matter Tracts in Breast Cancer Survivors: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Pathophysiology* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Apr 10];29(4):595–609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36278563/>
- Nikolaeva A, Pospelova M, Krasnikova V, et al. Elevated Levels of Serum Biomarkers Associated with Damage to the CNS Neurons and Endothelial Cells Are Linked with Changes in Brain Connectivity in Breast Cancer Patients with Vestibulo-Atactic Syndrome. *Pathophysiology* 2023, Vol 30, Pages 260–274 [Internet]. 2023 Jun 15 [cited 2024 Apr 10];30(2):260–74. Available from: <https://www.mdpi.com/1873-149X/30/2/22/htm>
- Manjón JV, Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform* [Internet]. 2016 Jul 27 [cited 2024 Aug 13];10(JUL). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512372/>
- Banker L, Tadi P. Neuroanatomy, Precentral Gyrus. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jul 24 [cited 2024 Aug 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544218/>
- Silva AB, Liu JR, Zhao L, et al. A Neurosurgical Functional Dissection of the Middle Precentral Gyrus during Speech Production. *J Neurosci* [Internet]. 2022 Nov 9 [cited 2024 Aug 13];42(45):8416–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36351829/>
- El-Baba RM, Schury MP. Neuroanatomy, Frontal Cortex. *StatPearls* [Internet]. 2023 May 29 [cited 2024 Aug 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554483/>
- Jimshelishvili S, Dididze M. Neuroanatomy, Cerebellum. *StatPearls* [Internet]. 2023 Jul 24 [cited 2024 Aug 13]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538167/>
- Guell X, Schmahmann JD, Gabrieli JDE, Ghosh SS. Functional gradients of the cerebellum. *Elife*. 2018 Aug 14;7.
- Sankey EW, Srinivasan ES, Mehta VA, et al. Perioperative Assessment of Cerebellar Masses and the Potential for Cerebellar Cognitive Affective Syndrome. *World Neurosurg*. 2020 Dec 1;144:222–30.
- Hassan H, Ehsanula H, Pattanshetti M. Stroke of the inferiomedial temporal lobe causing word agnosia. *Case Reports* [Internet]. 2017 Jul 26 [cited 2024 Aug 13];2017:bcr-2015-214184. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/2017/bcr-2015-214184>
- Carretero RG, Beamonte-Vela BN, Silvano-Cocinero JD, Alvarez-Mendez A. Behavioural changes as the first manifestation of a silent frontal lobe stroke. *BMJ Case Reports CP* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Aug 13];12(1):bcr-2018-227617. Available from: <https://casereports.bmj.com/content/12/1/bcr-2018-227617>
- Daniel E, Deng F, Patel SK, et al. Altered gyrification in chemotherapy-treated older long-term breast cancer survivors. *Res Sq* [Internet]. 2023 Apr 10 [cited 2024 Aug 13]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10120747/>
- Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* [Internet]. 2007 Jan 1 [cited 2024 Aug 13];109(1):146–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17131349/>
- McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, et al. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2010 Oct [cited 2024 Aug 13];123(3):819–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20690040/>

**Информация об авторах:**

Николаева Александра Эрнстовна, аспирант кафедры неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник НИЛ нейроклинической онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пospelova Мария Львовна, д.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии с клиникой, декан факультета довузовского образования и молодежной науки Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель НИЛ нейроклинической онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Красникова Варвара Валерьевна, младший научный сотрудник НИЛ нейроклинической онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маханова Альбина Мансуровна, младший научный сотрудник НИЛ нейроклинической онкологии, НЦМУ

«Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тонян Самвел Николаевич, аспирант кафедры неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ефимцев Александр Юрьевич, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник НИЛ нейроклинической онкологии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Левчук Анатолий Геннадьевич, научный сотрудник НИО лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник НИО лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Войнов Марк Сергеевич, лаборант-исследователь НИЛ нейроклинической онкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., профессор РАН, директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

#### Authors information:

Nikolaeva Alexandra E., Postgraduate Student at the Department of Neurology, Almazov National Medical Research Centre, Junior Researcher at the Neuroclinical Oncology Research Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Pospelova Maria L., MD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology with Clinic, Dean of the Faculty of Pre-University Education and Youth Science of the Institute of Medical Education of the Almazov National Medical Research Centre, head of the Research Institute of Neuroclinical Oncology of the World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Krasnikova Varvara V., Junior Researcher at the Neuroclinical Oncology Research Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Mahanova Albina M., Junior Researcher at the Neuroclinical Oncology Research Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Tonyan Samvel N., Postgraduate Student at the Department of Neurology, Almazov National Medical Research Centre;

Efimtsev Alexander Yu., Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Lead Researcher at the Neuroclinical Oncology Research Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Levchuk Anatoly G., Researcher of the Radiology Research Department, Almazov National Medical Research Centre;

Trufanov Gennady E., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Radiological Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre, Chief Researcher of the Radiology Research Department, Almazov National Medical Research Centre;

Voynov Mark S., Research Assistant at the Neuroclinical Oncology Research Laboratory, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Samochernykh Konstantin A., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery — the branch of Almazov National Medical Research Centre;

Alekseeva Tatyana M., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616-006.484:004.8

## РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВТЭО НА ОСНОВЕ АВТОМАТИЧЕСКИ ОТОБРАННЫХ ПРИЗНАКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОМОЙ

Леонтьев С. С.<sup>1</sup>, Симакова М. А.<sup>2</sup>, Лукинов В. Л.<sup>3</sup>, Пищулов К. А.<sup>2</sup>,  
Абрамян Л. К.<sup>2</sup>, Угольникова Е. А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт вычислительной математики и математической геофизики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

### Контактная информация:

Угольникова Екатерина Алексеевна,  
ИВМиМГ СО РАН,  
пр. Академика Лаврентьева, 6,  
Новосибирск, Россия, 630090.  
E-mail: giekoolis@gmail.com

Статья поступила в редакцию 02.10.2024  
и принята к печати 31.10.2024

### РЕЗЮМЕ

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО) представляют серьезную угрозу для пациентов, проходящих лечение от рака, особенно на фоне прогрессирующих и метастатических заболеваний. В нейроонкологии частота возникновения ВТЭО зависит от расположения и стадии опухоли. Некоторые первичные и метастатические опухоли головного мозга имеют повышенную склонность к тромботическим событиям. В этом исследовании мы применили современные методы машинного обучения, в частности XGBoost, чтобы создать модели поиска предикторов, связанных с риском ВТЭО у пациентов с глиомой. Сравнивая точность диагностики наших моделей XGBoost с традиционными подходами логистической регрессии, мы стремимся углубить понимание прогнозирования ВТЭО в этой группе пациентов. Наши результаты дополняют растущий объем исследований по оценке риска тромбоза у онкологических больных и могут помочь в разработке персонализированных стратегий профилактики и лечения для снижения риска ВТЭО у пациентов с глиомой в стационаре.

**Ключевые слова:** ВТЭО, клиническая диагностика, машинное обучение, предсказательное моделирование

*Для цитирования:* Леонтьев С.С., Симакова М.А., Лукинов В.Л. и др. Разработка модели прогнозирования ВТЭО на основе автоматически отобранных признаков у пациентов с глиомой. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2024;4(6):517-530. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-517-530. EDN: SSSZMPC

# DEVELOPMENT OF A VTE PREDICTION MODEL BASED ON AUTOMATICALLY SELECTED FEATURES IN GLIOMA PATIENTS

Leontev S. S.<sup>1</sup>, Simakova M. A.<sup>2</sup>, Lukinov V. L.<sup>3</sup>, Pishchulov K. A.<sup>2</sup>, Abramyan L. K.<sup>2</sup>, Ugolnikova E. A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ITMO University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

**Corresponding author:**

Ugolnikova Ekaterina A.,  
ICMMG SB RAS,  
Ac. Lavrentieva ave., 6, Novosibirsk, Russia,  
630090.  
E-mail: giekoolis@gmail.com

Received 02 October 2024; accepted 31  
October 2024

## ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a serious threat to patients undergoing cancer treatment, especially in advanced and metastatic diseases. In neuro-oncology, the incidence of VTE depends on the location and stage of the tumor. Some primary and secondary brain tumors have an increased propensity for thrombotic events. In this study, we applied state-of-the-art machine learning methods, particularly XGBoost, to create models to search for predictors associated with the risk of VTE in glioma patients. By comparing the diagnostic accuracy of our XGBoost models with traditional logistic regression approaches, we aim to advance the understanding of VTE prediction in this patient population. Our results add to the growing body of research on thrombosis risk assessment in cancer patients and may help in the development of personalized prevention and treatment strategies to reduce the risk of VTE in hospitalized glioma patients.

**Key words:** clinical diagnosis, machine learning, predictive modeling, VTE

*For citation: Leontev SS, Simakova MA, Lukinov VL, et al. Development of a VTE prediction model based on automatically selected features in glioma patients. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(6):517-530. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-517-530. EDN: SSZMPC*

## ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) — это группа заболеваний, включающих в себя тромбоз поверхностных вен, тромбоз глубоких вен (ТГВ), венозную гангрену и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА). В области кардиоонкологии рак-ассоциированные тромбозы представляют собой серьезную проблему и тесно связаны с повышением ранней смертности от всех причин во время химиотерапии и хирургического вмешательства при злокачественных новообразованиях [1–3].

Построение моделей прогнозирования риска ВТЭО остается актуальной проблемой и по сей день [4–8].

Частота венозных тромбозов зависит от локализации опухоли и значительно увеличивается на поздних и метастатических стадиях.

Было замечено, что некоторые виды рака, такие как рак поджелудочной железы, почек, яичников, легких, желудочно-кишечного тракта и опухоли головного мозга, имеют повышенную склонность к образованию тромбов. Эти опухоли делятся на первичные и вторичные, связанные с метастазированием. Двумя наиболее распространенными первичными опухолями головного мозга являются менингиома и глиальные опухоли, на долю которых приходится 35,6 % и 35,5 % случаев соответственно [9]. Глиобластома — наиболее распространенная злокачественная

опухоль головного мозга, составляющая 15,6 % случаев среди всех первичных опухолей головного мозга.

Целью данного исследования было сравнение методов XGBoost и логистической регрессии как инструментов для создания модели стратификации риска венозных тромбоэмболических событий у пациентов с глиомой.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2021-го по май 2023 года в Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова было проведено исследование, в которое вошли 286 последовательных пациентов с гистологически верифицированной глиомой, перенесших операцию. В группу вошли 133 (51,2 %) мужчины и 132 (49,8 %) женщины, средний возраст которых составил 54 [41; 63] года. Перед операцией всем пациентам было проведено УЗИ вен нижних конечностей для выявления тромбоза глубоких вен (ТГВ). Диагноз тромбоз эмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен устанавливался в соответствии с современными клиническими рекомендациями [10].

Непрерывные переменные были проверены на нормальность с помощью теста Шапиро-Уилка. В связи с ненормальностью распределений данных для их описания использовали медиану с первым и третьим квартилями (Q1; Q3). Распределения сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

**Таблица 1. Клинические характеристики ретроспективной группы**

**Table 1. The clinical characteristics of the retrospective group**

Показатель	Значения
	<b>Медиана [Q1; Q3]</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,9 [23,57; 30,1]
	<b>Частота возникновения [95 % ДИ]</b>
Головная боль	68,3 % [59 %; 78 %]
Очаговый дефицит	32,8 % [29 %; 49 %]
Предыдущая химиотерапия	17,7 % [11 %; 28 %]
Предыдущая лучевая терапия	19,9 % [14 %; 29 %]
Размер опухоли > 5 см	55,7 % [42 %; 64 %]
Биопсия опухоли	7 % [5 %; 13 %]
Частичная резекция опухоли	49,7 % [42 %; 61 %]

Для категориальной переменной GRADE вычислялась частота (количество пациентов) в каждой категории и сравнивалась с помощью точного теста Фишера.

В исследовании определяли частоту бинарных переменных, указывающих на возникновение ВТЭО, клинические проявления новообразований и сопутствующую сердечно-сосудистую патологию; 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ) оценивались по формуле Уилсона и сравнивались с помощью точного теста Фишера.

Модели сравнивались по площади под ROC-кривыми (AUC) с помощью теста Делонга.

Также сравнивались прогностические характеристики, связанные с развитием ВТЭ. Чувствительность и специфичность оценивались с помощью критерия Мак-Немара, а положительная и отрицательная прогностические ценности (PPV и NPV) сравнивались с помощью взвешенного обобщенного теста (WSG-тест).

Для решения проблемы множественных сравнений р-значения корректировались с помощью метода Бенджамини-Хохберга. Статистические гипотезы проверялись при уровне значимости

$p = 0,05$ . Различия считались статистически значимыми, если  $p < 0,05$ .

## ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

### Ретроспективная группа

В ретроспективную группу были включены 186 пациентов с подтвержденной глиомой (хирургическое лечение с 2019 по 2021 гг.). Частота возникновения ВТЭО составила 8,1 % ( $n = 15$ ).

Средний возраст на момент включения в исследование составил 54 [42; 63] года, 54,3 % пациентов — женщины.

Клинические данные ретроспективной группы представлены в таблице 1.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия ВТЭО. Спектр сопутствующих заболеваний в зависимости от группы представлен в таблице 2.

Факторы риска ВТЭО, такие как очаговый неврологический дефицит (ОР 8; 95 % ДИ [1,4; 18,7]), варикозное расширение вен нижних конечностей, размер опухоли более 5 см в одном из измерений, чаще встречались у пациентов с ВТЭО (табл. 3).

**Таблица 2. Спектр сопутствующих заболеваний в зависимости от наличия венозных тромбозных осложнений для ретроспективной группы**

**Table 2. The spectrum of comorbid pathology depending on the presence of venous thromboembolic complications for retrospective group**

Сопутствующее заболевание	Группа с ВТЭО (n = 15)	Группа без ВТЭО (n = 171)	Критерий Фишера, p
Гипертония	73 % [48 %; 89 %]	58 % [50 %; 65 %]	0,284
Дислипидемия	20 % [7 %; 45 %]	24 % [18 %; 31 %]	> 0,999
Ишемическая болезнь сердца	27 % [11 %; 52 %]	19 % [14 %; 26 %]	0,505
Нарушения ритма и проводимости	0 % [0 %; 20 %]	4 % [2 %; 7 %]	> 0,999
Хроническая сердечная недостаточность	30,5 % (n = 7)	6,5 % (n = 5)	> 0,999
Заболевания дыхательной системы	7 % [1 %; 30 %]	9 % [6 %; 14 %]	> 0,999
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	0 % [0 %; 22 %]	9 % [5 %; 14 %]	0,607
Заболевания пищеварительной системы	50 % [27 %; 73 %]	36 % [29 %; 43 %]	0,387
Заболевания мочеполовой системы	14 % [4 %; 40 %]	11 % [7 %; 17 %]	0,687

**Таблица 3. Факторы риска развития венозных тромбозов (ВТЭ), разделенные на категории для ретроспективной группы**

**Table 3. Risk factors for the development of Venous Thromboembolic Events (VTE), divided into categories for retrospective group**

Фактор риска	Группа с ВТЭО	Группа без ВТЭО	Критерий Фишера / U-критерий Манна-Уитни, p
Рецидив/прогрессирование опухоли	33 % [15 %; 58 %]	25 % [19 %; 32 %]	0,537
Очаговый неврологический дефицит	67 % [42 %; 85 %]	29 % [23 %; 37 %]	0,007*
Длительный постельный режим	33 % [15 %; 58 %]	4 % [2 %; 8 %]	< 0,001
История венозных тромбозов	7 % [1 %; 30 %]	1 % [0 %; 4 %]	0,225
Варикозное расширение вен нижних конечностей	33 % [15 %; 58 %]	11 % [7 %; 16 %]	0,025*
Химиотерапия в прошлом	27 % [11 %; 52 %]	16 % [12 %; 23 %]	0,080
Лучевая терапия в прошлом	40 % [20 %; 64 %]	18 % [13 %; 24 %]	0,170
Индекс массы тела	26,99 [24,72; 30,86]	26,845 [23,66; 30,06]	0,742
Доза глюкокортикостероидов перед операцией	14 [11; 17]	8 [4; 16]	0,120
Наличие стереотаксической биопсии	7 % [1 %; 30 %]	7 % [4 %; 12 %]	> 0,999
Частичная резекция опухоли	36 % [16 %; 61 %]	52 % [44 %; 59 %]	0,278
Размер опухоли > 5 см в одном из измерений	67 % [42 %; 85 %]	42 % [35 %; 50 %]	0,101
Стадия в соответствии с классификацией GRADE	3–2 (14,3 %) 4–11 (78,6 %)	3–2 (14,3 %) 4–11 (78,6 %)	0,012*

\* — статистически значимые различия.

\*\* — псевдомедиана парных различий (пМЕД) с 95 % ДИ.

### Проспективная группа

В проспективную группу были включены 100 пациентов, средний возраст которых составил 42,5 [40; 62,3] года, 60 % (n = 60) — мужчины. Частота ВТЭ составила 23 % (n = 23), среди которых тромбоз глубоких вен нижних конечностей имел место в 78 % (n = 18) случаев, тромбоз легочной артерии — в 13 % (n = 3), а сочетание ТГВ и ТЭЛА выявлено в 8,7 % (n = 2) случаев. Среднее время развития ВТЭО от момента операции составило 10 [5; 16] дней. Клинические данные пациентов проспективной группы представлены в таблице 4.

Спектр сопутствующих заболеваний в зависимости от наличия венозных тромбозов для проспективной группы представлен в таблице 5.

Следует отметить, что в группе с ВТЭ значительно чаще встречались нарушения ритма и проводимости (26,1 % (n = 6) против 3,9 % (n = 3), p = 0,005), а также застойная сердечная недостаточность (ЗСН) (30,5 % (n = 7) против 6,5 % (n = 5), p = 0,002). Кроме того, наличие сопутствующих нарушений ритма повышало риск развития ВТЭО в 2,15 раза (0,67; 3,6), а наличие ХСН — в 1,84 раза (0,57; 3,1).

**Таблица 4. Клинические характеристики проспективной группы**
**Table 4. The clinical characteristics of the prospective group**

Показатель	Значения
	<b>Медиана [Q1; Q3]</b>
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,18 [23,55; 30,05]
Объем опухоли, см <sup>3</sup>	60,98 [28,59; 99,7]
	<b>Частота возникновения [95 % ДИ]</b>
Головная боль	70 % [59 %; 79 %]
Очаговый дефицит	44 % [34 %; 55 %]
Предыдущая химиотерапия	18 % [11 %; 28 %]
Предыдущая лучевая терапия	19 % [12 %; 29 %]
Биопсия опухоли	12 % [6 %; 20 %]
Частичная резекция опухоли	43 % [32 %; 54 %]

**Таблица 5. Спектр сопутствующих заболеваний в зависимости от наличия венозных тромбоэмболических осложнений для проспективной группы**
**Table 5. The spectrum of comorbid pathology depending on the presence of venous thromboembolic complications for prospective group**

Сопутствующее заболевание	Группа с ВТЭО (n = 23)	Группа без ВТЭО (n = 77)	Критерий Фишера, p
Гипертония	52,1 % (n = 12)	41,5 % (n = 32)	0,474
Дислипидемия	56,5 % (n = 13)	31,2 % (n = 24)	0,047
Ишемическая болезнь сердца	8,7 % (n = 2)	3,8 % (n = 3)	0,324
Нарушения ритма и проводимости	26,1 % (n = 6)	3,9 % (n = 3)	0,005
Хроническая сердечная недостаточность	30,5 % (n = 7)	6,5 % (n = 5)	0,002
Заболевания дыхательной системы	8,7 % (n = 2)	6,4 % (n = 5)	0,659
Аутоиммунные заболевания щитовидной железы	8,7 % (n = 2)	12,3 % (n = 10)	0,812
Заболевания пищеварительной системы	30,4 % (n = 7)	19,4 % (n = 15)	0,267
Заболевания мочеполовой системы	8,7 % (n = 2)	11,6 % (n = 9)	0,687

Факторы риска развития ВТЭ, разделенные на категории, представлены в таблице 6.

**Таблица 6. Факторы риска развития венозных тромбоэмболических событий (ВТЭ), разделенные на категории для проспективной группы**

**Table 6. Risk factors for the development of Venous Thromboembolic Events (VTE), divided into categories for prospective group**

Фактор риска	Группа с ВТЭ (n = 23)	Группа без ВТЭ (n = 77)	Критерий Фишера / U-критерий Манна-Уитни, p
Рецидив/прогрессирование опухоли	26,1 % (n = 6)	20,7 % (n = 16)	0,570
Очаговый неврологический дефицит	56,5 % (n = 13)	37,6 % (n = 29)	0,149
Длительный постельный режим	47,8 % (n = 11)	5,1 % (n = 4)	< 0,001
История венозных тромбоэмболических событий	30,4 (n = 7)	0 %	< 0,001
Варикозное расширение вен нижних конечностей	34,7 % (n = 8)	3,8 % (n = 3)	< 0,001
Химиотерапия в прошлом	22,7 % (n = 5)	14,2 % (n = 11)	0,340
Лучевая терапия в прошлом	31,8 % (n = 7)	18,8 % (n = 14)	0,170
Индекс массы тела	28 [25,3; 29,9]	26 [22; 29]	0,238
Доза глюкокортикостероидов перед операцией	12 [10; 12]	4 [0; 8]	< 0,001
Наличие стереотаксической биопсии	0 %	8 % (n = 6)	0,162
Частичная резекция опухоли	45,5 % (n = 10)	45,8 % (n = 33)	0,975
Размер опухоли > 5 см в одном из измерений	52,1 % (n = 12)	48 % (n = 36)	0,726
Объем опухоли	62 [32; 84]	62 [22; 110]	0,890
Стадия в соответствии с классификацией GRADE	3–3 (13 %) 4–20 (87 %)	1–5 (6,8 %) 2–16 (21,2 %) 3–15 (20,2 %) 4–50 (37 %)	0,012*

## ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ

### Метрики

При построении модели для максимизации были выбраны такие параметры, как специфичность (Specificity) и прецизионность (чувствитель-

ность) (Precision). Это означает, что модели с более высокой суммой специфичности и точности будут считаться более качественными.

Формулы для расчета метрик выглядят следующим образом (1) и (2):

$$\text{Specificity} = \text{True Positive (TP)} / (\text{True Negative (TN)} + \text{False Positive (FP)}) \quad (1)$$

$$\text{Precision} = \text{True Positive (TP)} / (\text{True Positive (TP)} + \text{False Positive (FP)}) \quad (2)$$

**Первичная обработка данных**

В первую очередь было проведено преобразование категориальных признаков (таким признаком оказалась только «Группа крови»). Для преобразования был выбран метод One-Hot-Encoding с удалением первого столбца.

Характеристики пола и роста также были удалены из исходного набора данных, поскольку они явно не влияют на результаты медицинских исследований и не отражают реальных различий при постановке диагноза, а их включение в итоговую модель может привести к статистическим ошибкам.

Кроме того, были исключены параметры, по которым имелось менее 80 % данных.

На заключительном этапе обработки первичных данных были исключены записи, для которых не был указан параметр наличия ВТЭО.

**Отбор признаков для финальной модели**

Модели XGBoost были выбраны как в качестве конечной модели, так и в качестве модели отбора признаков. Эти модели были разделены на тестовые и обучающие наборы в соответствии с правилами, описанными в предыдущих главах.

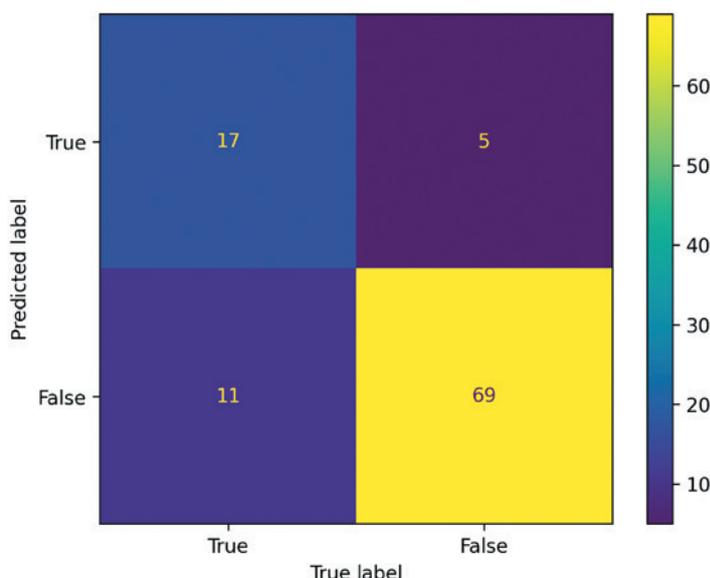
Затем оставшиеся параметры последовательно включались в модель. Выбирались те параметры, которые приводили к наибольшему увеличению специфичности. Процесс начинался с одного параметра, затем добавлялся другой, и так продолжалось до тех пор, пока не были изучены наборы параметров от 5 до 10 штук. Окончательная модель показала наиболее благоприятные результаты с 7 параметрами.

Выбранные параметры затем автоматически передавались в основную модель для ее обучения.

**Таблица 7. Метрики полученной модели**

**Table 7. Model result metrics**

Метрика	Значения [95 % ДИ]
Специфичность (specificity)	93 % [87 %; 99 %]
Чувствительность (precision)	77 % [58 %; 94 %]
Точность (accuracy)	84 % [76 %; 90 %]
Полнота (recall)	61 % [42 %; 77 %]
F1-мера (F1-score)	68 % [51 %; 81 %]



**Рис. 1. Таблица точности диагностического тестирования**

**Figure 1. Diagnostic testing accuracy table**

**Построение модели**

Далее была построена финальная модель, которая динамически получает на вход параметры, полученные на предыдущем этапе. Сама модель также представляет собой XGBoost, но с параметрами, отличными от тех, которые использовались при выборе параметров.

**Результаты**

На этапе выбора параметров для передаваемых данных были получены следующие 7 параметров:

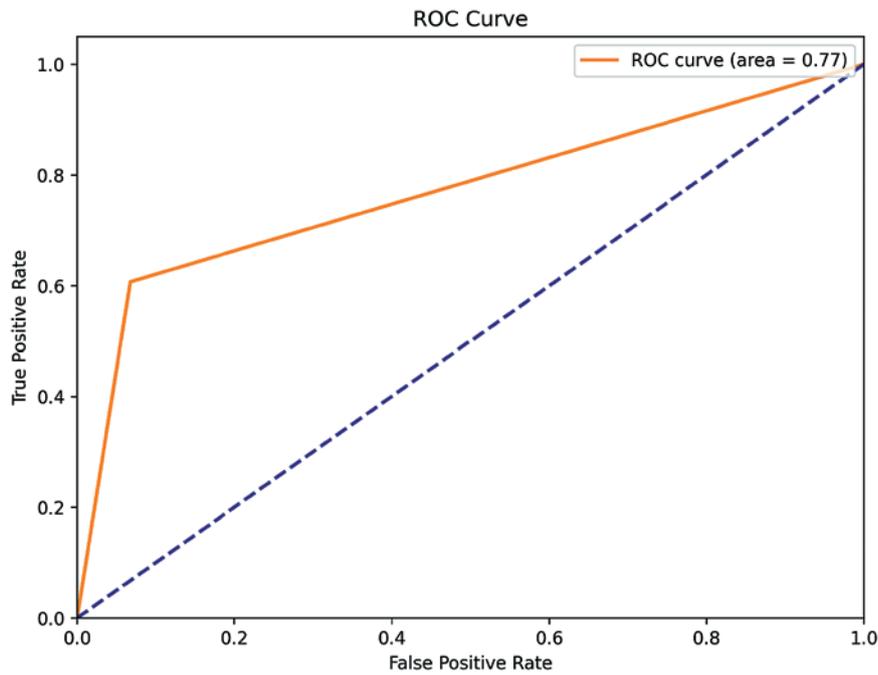
[«D-димер», «ИМТ», «парез нижних конечностей», «легочная недостаточность», «варикозное расширение вен», «гипертония», «дислипидемия»].

Модель смогла достичь следующих показателей по основным метрикам (табл. 7).

Таблица точности диагностического тестирования представлена на рисунке 1.

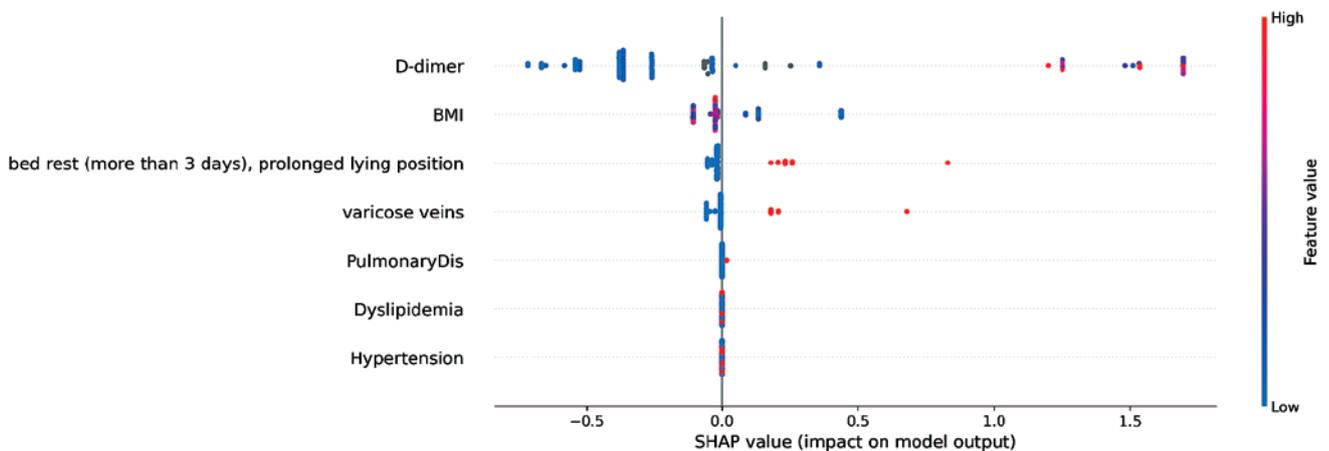
Область под ROC-кривой составляет 0,77 (рис. 2).

Также были построены Sharp-значения для финальной модели и дерева результирующей модели (см. рис. 3, 4).



**Рис. 2. ROC-кривая для XGBoost модели**

**Figure 2. ROC curve of XGBoost model**



**Рис. 3. Sharp-значения**

**Figure 3. Shap values**

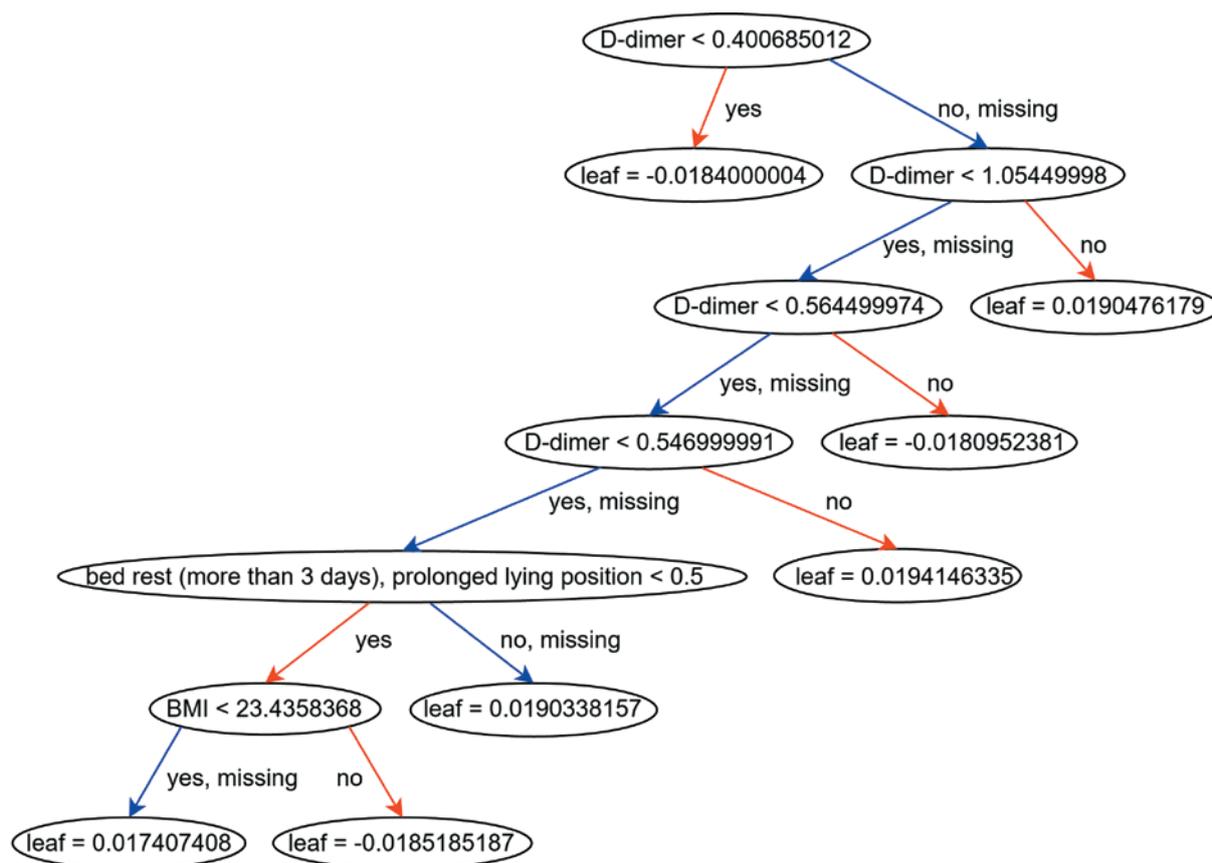


Рис. 4. Дерево результирующей модели

Figure 4. Result model tree

**Сравнение с логистической регрессией**

Значимые предикторы ВТЭО были определены путем построения однофакторных логистических регрессионных моделей. Независимые предикторы

развития ВТЭО были определены с помощью построения многофакторной логистической регрессионной модели. Данные однофакторного и многофакторного регрессионных анализов представлены в таблице 8.

Таблица 8. Данные многофакторного и однофакторного регрессионных анализов

Table 8. The data from the multi-factor and single-factor regression analyses

Ковариации	Однофакторные модели	Многофакторные модели
	p	p
Постельный режим (более 3 дней), длительное положение лежа	< 0,001*	< 0,001*
Уровень Д-димера, FEU	< 0,001*	0,006*
Уровень тромбоцитов, *10 <sup>9</sup> /л	0,006*	0,099
Возраст на момент включения	0,010*	0,067
Лучевая терапия	0,044*	0,047*

Обобщенная характеристика модели по данным ROC-анализа представлена в таблице 9 и на рисунке 5.

**Таблица 9. Сводная характеристика логистической регрессии**

**Table 9. The summary characteristic of the logistic regression**

Параметр	Значения [95 % ДИ]
Специфичность	78,6 % [49,2 %; 95,3 %]
Чувствительность	93,5 % [88,4 %; 96,8 %]
Предсказательная ценность положительного результата	52,4 % [29,8 %; 74,3 %]
Предсказательная ценность отрицательного результата	98 % [94,2 %; 99,6 %]
Положительное отношение правдоподобия	12,1 [6,3; 23,4]
Отрицательное отношение правдоподобия	0,2 [0,1; 0,6]

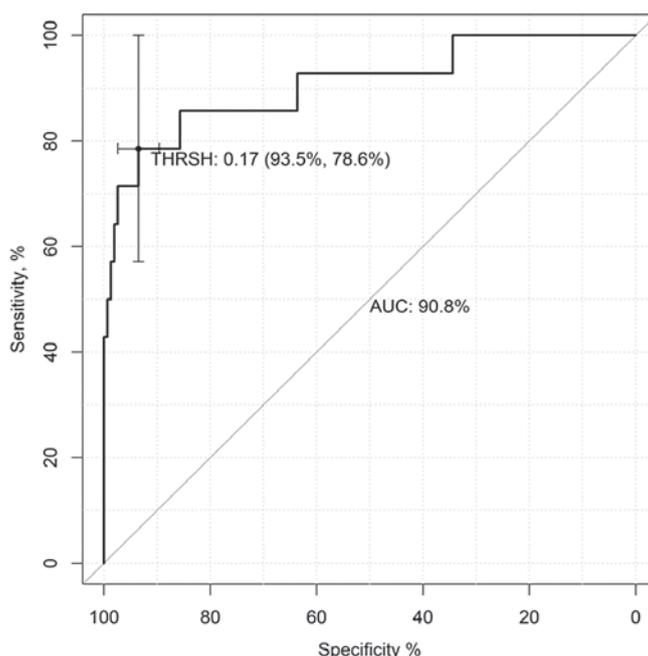
На следующем этапе была проведена валидация модели на проспективной выборке из 100 пациентов

с глиомами ЦНС, проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова в период с 2022 по 2023 годы. Данные валидации представлены в таблице 10.

**Таблица 10. Данные внутренней валидации модели на проспективной выборке**

**Table 10. The internal validation data of the model on the prospective sample**

Параметр	Значения [95 % ДИ]
Специфичность	95 % [87 %; 99 %]
Чувствительность	47 % [23 %; 72 %]
Предсказательная ценность положительного результата	73 % [39 %; 94 %]
Предсказательная ценность отрицательного результата	85 % [77 %; 94 %]
Положительное отношение правдоподобия	10,2 [3,03; 34,35]
Отрицательное отношение правдоподобия	0,56 [0,35; 0,87]



**Рис. 5. ROC-кривая для модели многофакторной логистической регрессии**

**Figure 5. Roc curve of multifactor logistic regression model**

### СРАВНЕНИЕ МОДЕЛЕЙ

Сравнение моделей в проспективной выборке представлено в таблицах 11–14 и на рисунке 6. Разница в общем количестве пациентов объясняется неполнотой данных.

**Таблица 11. Таблица точности диагностического тестирования модели XGBoost для всех данных**

**Table 11. Diagnostic testing accuracy table of XGBoost model for all data**

	Результат +	Результат -	Всего
Тест +	11	5	16
Тест -	7	69	76
Всего	18	74	92

**Таблица 12. Таблица точности диагностического тестирования модели XGBoost для скорректированных данных многофакторной логистической регрессии**

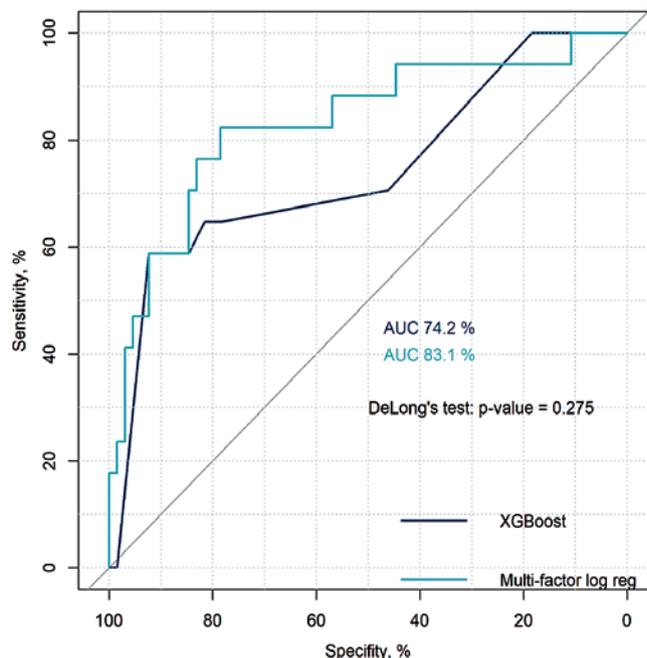
**Table 12. Diagnostic Testing Accuracy Table of XGBoost model for adjusted with multi-factor logistic regression data**

	Результат +	Результат -	Всего
Тест +	10	5	15
Тест -	7	60	67
Всего	17	65	82

**Таблица 13. Таблица точности диагностического тестирования модели многофакторной логистической регрессии**

**Table 13. Diagnostic Testing Accuracy Table of multifactor logistic regression model**

	Результат +	Результат -	Всего
Тест +	8	3	11
Тест -	9	65	71
Всего	17	65	82



**Рис. 6. Сравнение ROC-кривых моделей для проспективных данных**

**Figure 6. Comparing ROC curves of models on prospective data**

Статистически значимых различий в характеристиках моделей не обнаружено.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании была построена модель XGBoost для прогнозирования развития венозной тромбоземболии (ВТЭО) у пациентов с глиомой. Данная модель была основана на анализе автоматически выбранных параметров. Для построения модели был использован алгоритм XGBoost, оптимизированный на основе полученных параметров.

Модель XGBoost продемонстрировала хорошую производительность по ключевым метрикам, включая специфичность, точность, отзыв и F1-score. Для оценки качества модели использовались анализ ошибок и ROC-кривая, а для иллюстрации важности параметров были получены значения шейпов.

Кроме того, модель была сравнена с моделью логистической регрессии, выявившей значимые предикторы развития ВТЭО. Валидация модели на независимой выборке пациентов подтвердила ее способность к обобщению на внешние данные.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Таблица 14. Сравнение точности диагностических моделей

Table 14. Comparing diagnostic models accuracy

Название	1. Модель XGBoost на первичных проспективных данных	2. Модель XGBoost на скорректированных данных	3. Многофакторная логистическая регрессия на скорректированных данных	Сравнение 1–3 2–3
	Значение [95 % ДИ]	Значение [95 % ДИ]	Значение [95 % ДИ]	P
Apparent prevalence	0,17[0,10; 0,27]	0,18[0,11; 0,28]	0,13[0,07; 0,23]	0,423
True prevalence	0,20[0,12; 0,29]	0,21[0,13; 0,31]	0,21[0,13; 0,31]	–
Sensitivity	0,61[0,36; 0,83]	0,59[0,33; 0,82]	0,47[0,23; 0,72]	0,414
Specificity	0,93[0,85; 0,98]	0,92[0,83; 0,97]	0,95[0,87; 0,99]	0,480
Positive predictive value	0,69[0,41; 0,89]	0,67[0,38; 0,88]	0,73[0,39; 0,94]	0,711
Negative predictive value	0,91[0,82; 0,96]	–	0,87[0,77; 0,94]	0,483

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, et al. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *J Clin Med*. 2020;9(8):2467. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9082467>
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(2):315–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033–2040. DOI:10.1182/BLOOD.2020006000.
- Xu Q, Lei H, Li X, et al. Machine learning predicts cancer-associated venous thromboembolism using clinically available variables in gastric cancer patients. *Heliyon*. 2023;9(1):e12681. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12681>.
- He L, Luo L, Hou X, et al. Predicting venous thromboembolism in hospitalized trauma patients: a combination of the Caprini score and data-driven machine learning model. *BMC Emerg Med*. 2021;21(1):60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12873-021-00447-x>.
- Lin C-C, Chen C-C, Li C-I, et al. Derivation and validation of a clinical prediction model for risks of venous thromboembolism in diabetic and general populations. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021;100(39):e27367. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000027367>.
- Gerotziafas GT, Papageorgiou L, Salta S, et al. I. Updated clinical models for VTE prediction

in hospitalized medical patients. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S62–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2018.02.004>.

8. Beal EW, Tumin D, Chakedis J, et al. Identification of patients at high risk for post-discharge venous thromboembolism after hepato-pancreato-biliary surgery: which patients benefit from extended thromboprophylaxis? *HPB*. 2018;20 (7):621–630. DOI:10.1016/j.hpb.2018.01.004.

9. Lee E-J, Chang C-H, Wang L-C, et al. Two primary brain tumors, meningioma and glioblastoma multiforme, in opposite hemispheres of the same patient. *J Clin Neurosci*. 2002;9(5):589–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1054/jocn.2002.1086>.

10. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022;23(7):e334–47. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00160-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00160-7).

## Информация об авторах:

Леонтьев Сергей Сергеевич, студент ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО»;

Симакова Мария Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник — руководитель НИГ кардионкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лукинов Виталий Леонидович, к.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, ИВМиМГ СО РАН;

Пищулов Константин Анатольевич, младший научный сотрудник НИГ кардиоонкологии, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Абрамян Левон Кароевич, старший специалист по анализу данных, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Угольникова Екатерина Алексеевна, инженер лаборатории численного анализа стохастических дифференциальных уравнений, ИВМиМГ СО РАН.

**Authors information:**

Leontev Sergei S., student, ITMO University;

Simakova Maria A., Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher — Head of cardio-oncology Research Group, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Lukinov Vitaliy L., Lead researcher (Laboratory of numerical analysis of SDE), ICMMG SB RAS;

Pishchulov Konstantin A., Junior Research, Cardio-Oncology Research Group, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Abramyan Levon K., Senior Data Scientist, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Ugolnikova Ekaterina A., Engineer (Laboratory of numerical analysis of SDE), ICMMG SB RAS.

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.12-008.331

## РЕДКАЯ МОНОГЕННАЯ ПРИЧИНА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**Соколенко А. В., Климшина Л. Р., Никитина И. Л.**

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

### Контактная информация:

Никитина Ирина Леоровна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Статья поступила в редакцию 07.10.2024  
и принята к печати 25.10.2024

### РЕЗЮМЕ

Вторичная артериальная гипертензия обладает высокой гетерогенностью причин, уточнение ее этиологии представляет собой ключевой этап в процессе диагностики и лечения. Правильное определение причины гипертензии напрямую влияет на выбор терапевтической тактики и может существенно изменить прогноз для пациента. В ряде случаев для более точного выявления этиологического фактора может потребоваться молекулярно-генетическое исследование. Одной из редких, но значимых причин вторичной артериальной гипертензии является псевдогипоальдостеронизм, который может оставаться недиагностированным в течение длительного времени или быть ошибочно интерпретированным как первичная гипертензия. В данной статье представлен клинический случай пациентки 16 лет с псевдогипоальдостеронизмом III типа, история которой подчеркивает важность дифференциальной диагностики при выявлении этиологии артериальной гипертензии в детском и подростковом возрасте. В статье представлены основные клинические проявления заболевания, данные лабораторного, инструментального, молекулярно-генетического исследований, которые способствовали установлению диагноза и оптимизации лечения в данном случае.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гиперальдостеронизм, куллин, псевдогипоальдостеронизм, тиазидные диуретики, CUL3

*Для цитирования:* Соколенко А.В., Климшина Л.Р., Никитина И.Л. Редкая моногенная причина артериальной гипертензии. Российский журнал персонализированной медицины. 2024;4(6):531-537. DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-531-537. EDN: SYVKHR

# RARE MONOGENIC CAUSE OF ARTERIAL HYPERTENSION

Sokolenko A. V., Klimshina L. R., Nikitina I. L.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Nikitina Irina L.,  
Almazov National Medical Research  
Centre,  
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
E-mail: nikitina0901@gmail.com

Received 07 October 2024; accepted  
25 October 2024

## ABSTRACT

Secondary arterial hypertension is characterized by a diverse range of etiological factors, making the clarification of its underlying causes a fundamental aspect of both diagnosis and treatment. Accurate identification of the etiology of hypertension directly influences therapeutic strategies and has significant implications for patient prognosis. In certain instances, molecular genetic testing may be necessary to pinpoint the specific etiological factor with greater precision. Among the rare but noteworthy causes of secondary arterial hypertension is pseudohypoaldosteronism, which can often remain undiagnosed for prolonged periods or be misclassified as primary hypertension. This article presents the clinical case of a 15-year-old female patient diagnosed with type IIE pseudohypoaldosteronism, emphasizing the critical role of differential diagnosis in managing arterial hypertension in pediatric and adolescent populations. We will explore the principal clinical manifestations of the condition, as well as the laboratory, instrumental, and molecular genetic findings that facilitated the accurate diagnosis and optimization of treatment for this patient.

**Key words:** arterial hypertension, Cullin, CUL3, hyperaldosteronism, pseudohypoaldosteronism, thiazide diuretics

*For citation: Sokolenko AV, Klimshina LR, Nikitina IL. Rare monogenic cause of arterial hypertension. Russian Journal for Personalized Medicine. 2024;4(6):531-537. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2024-4-6-531-537. EDN: SYVKHR*

**Список сокращений:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, МЖП — межжелудочковая перегородка, МК — митральный клапан, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ТК — трикуспидальный клапан, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФДЭ-5 — фосфодиэстераза 5-го типа, ЭхоКГ — эхокардиография, NCC — NaCl-котранспортер, WNK4 — безлизиновая протеинкиназа 4.

## ВВЕДЕНИЕ

Псевдогипоальдостеронизм ПЕ типа — редкая генетическая форма артериальной гипертензии (АГ), характеризующаяся гиперкалиемией, гиперхлоремическим метаболическим ацидозом, нормальным или повышенным содержанием альдостерона и низкой активностью ренина.

В мировой научной литературе описано около 200 семей с псевдогипоальдостеронизмом II типа, из них только 44 случая имели вариант, связанный с патологией в гене *CUL3* [1]. Псевдогипоальдостеронизм ПЕ типа, вызванный мутацией гена *CUL3*, характеризуется наиболее агрессивным течением в сравнении с псевдогипоальдостеронизмом, вызванным другими генетическими вариантами, при этом варианты в гене *CUL3* в основном наблюдались *de novo* [2].

*Cullin-3* является продуктом экспрессии гена *CUL3* и, в качестве лиганда, повсеместно экспрессируется, выступая ключевым компонентом комплексов лигазы, участвующих в убиквитинировании других белков. Результатом инактивирующей мутации данного гена является повышенное накопление промежуточных субстратов, что существенно нарушает нормальные физиологические процессы. В нефроне эти механизмы приводят к накоплению безлизиновой протеинкиназы 4 (*WNK4*), субстрата комплекса лигазы *CUL3*. *WNK4* гиперактивирует NaCl-котранспортер (*NCC*) посредством фосфорилирования, что приводит к увеличению реабсорбции ионов натрия в дистальном извитом канальце, что, в свою очередь, способствует развитию артериальной гипертензии, а также влияет на экскрецию ионов калия, что приводит к гиперкалиемии. В сосудистой системе образование каталитически неактивных лигазных комплексов с участием *CUL3* вызывает накопление субстратов *RhoA* и фосфодиэстеразы 5-го типа (*ФДЭ-5*). Увеличение сигнала *RhoA/ROCK* киназы усиливает вазоконстрикцию, в то время как увеличение *ФДЭ-5* снижает биодо-

ступность циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к снижению вазодилатации и повышению артериальной жесткости. Сочетание этих эффектов лежит в основе формирования АГ при псевдогиперальдостеронизме [1]. Таким образом, патогенные варианты в гене *CUL3*, вызывающие семейную гиперкалиемическую гипертензию, нарушают регуляцию и функцию активности убиквитинлигазы [3, 4].

Из-за повсеместной экспрессии мутантный белок может оказывать свое влияние и за пределами сердечно-сосудистой системы, что является причиной разнообразия фенотипов заболевания. Так, в когорте из 35 человек более чем у 90 % наблюдалась задержка общего развития, задержка развития речи и языка, дисморфические черты лица (высокий лоб, длинное лицо и др.), легкая или тяжелая степень умственной отсталости, у 55 % — аномалии конечностей (двусторонняя клинодактилия пятого пальца, гипоплазия тенара, одна ладонная складка, контрактура голеностопного сустава/стопы, полая стопа, кожная синдактилия второго/третьего пальцев стопы, вальгусная деформация большого пальца стопы и т. д.), у 38 % — расстройства аутистического спектра. Дополнительно у 57 % отмечались признаки дисграфии, медленной обработки информации и нарушения пространственного мышления, возбуждения, агрессивности, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также обсессивно-компульсивного расстройства [5]. Сообщалось о нескольких группах пациентов с врожденными пороками сердца [6]. У нескольких пациентов были отмечены аномальные (утолщенные) рубцы, замедленное заживление ран и легкое образование синяков, кожная дисхромия [5].

Гипертензия при псевдогипоальдостеронизме, как правило, рефрактерна к антигипертензивной терапии, при этом лечение тиазидными диуретиками устраняет нарушения электролитного баланса и снижает артериальное давление (АД) у данной категории пациентов [7]. Тиазидные диуретики, которые действуют путем блокирования транслокации ионов через *NCC*, напрямую устраняют электролитные нарушения и снижают давление у пациентов с псевдогипоальдостеронизмом, предоставляя дополнительные доказательства роли *NCC* при этом заболевании [3].

Таким образом, корректная идентификация этиологии вторичной артериальной гипертензии позволяет разрабатывать более целенаправленные и эффективные методы терапии, что, в свою очередь, может улучшить клинические результаты и повысить качество жизни пациентов, обеспечивая более индивидуализированный подход к лечению.

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Девочка 15 лет поступила в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с подозрением на гипертрофическую кардиомиопатию в связи с обнаруженной на плановой флюорографии кардиомегалией. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) 14 мм (Z-score +3,89), задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) 11 мм (Z-score +2,41), фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 62 %, на митральном клапане (МК) минимальная приклапанная регургитация, на трикуспидальном клапане (ТК) регургитация от минимальной приклапанной до 1 степени (рис. 1).

Данные осмотра: физическое развитие среднее, гармоничное (рост 156 см (-1 SDS), масса тела 54 кг, индекс массы тела (ИМТ) 22,2 кг/м<sup>2</sup> (+1 SDS). Кожные покровы нижних конечностей дисхромичны, с мраморным рисунком, склонны к образованию келоидных рубцов и медленному заживлению ран. Отмечались аномалии прикуса — диастема, тремы. Со стороны скелетно-мышечной системы: сколиоз позвоночника, общая скелетная диспластичность, миопия, добавочные шейные ребра С7.

При первичном измерении частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд. в мин., АД на руках: 140/100 мм рт. ст. — 160/100 мм рт. ст., АД на ногах: 170/100 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, усилен-

ние 1 тона над аортой, мягкий систолический шум на верхушке сердца.

Пациентка к общению открыта, словоохотлива, обращает на себя внимание отсутствие стеснения при осмотре, умеренная гиперактивность, инфантильность. Обучается в общеобразовательной школе, со школьной программой справляется с трудом, основной государственный экзамен сдала неудовлетворительно. По результатам консультации нейропсихолога получены данные за легкое когнитивное снижение по типу снижения уровня обобщения, низкий уровень слухоречевой памяти, очень низкий уровень концентрации внимания.

Активных жалоб не предъявляет. При подробном расспросе указывает на одышку при интенсивных физических нагрузках при сдаче спортивных нормативов на уроках физической культуры в школе.

Семейный анамнез отягощен по артериальной гипертензии — у двоюродного брата пациентки по материнской линии АГ с 12 лет, в настоящее время получает медикаментозную терапию.

По данным суточного мониторирования АД выявлена систоло-диастолическая АГ с максимальными значениями до 180/106 мм рт. ст. Было проведено обследование для поиска причин развития АГ.

Был исключен почечный (реноваскулярный и ренопаренхиматозный) генез АГ по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастным усилением. Исключены кардио-

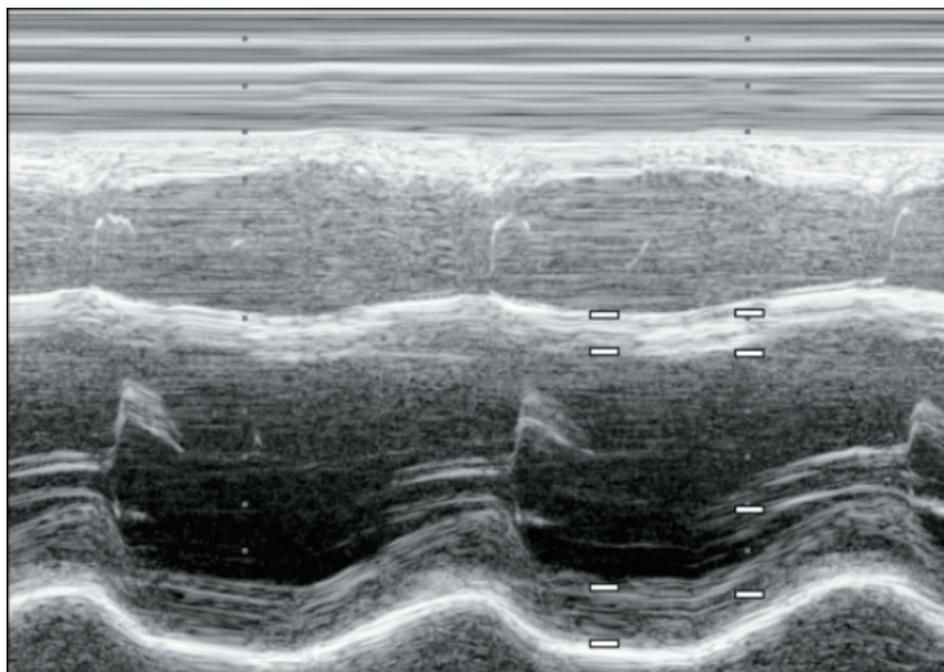


Рис. 1. Эхокардиография до начала лечения

Figure 1. Echocardiography before treatment

васкулярные причины АГ по данным МСКТ ангиографии аорты. По результатам МСКТ надпочечников с контрастным усилением — без патологии.

По результатам лабораторного обследования: тиреоидный статус — эутиреоз (ТТГ — 2,764 мМЕ/л (0,350–4,940), Т4 св. — 12,7 пмоль/л (9,0–19,0)); ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — отмечается значимое повышение уровня альдостерона, альдостерон/ренинового соотношения с низкореферентным уровнем ренина и нормокалиемией (альдостерон — 779,76 пг/мл (13,37–233,55), ренин — 3,03 пг/мл (2,14–61,83), альдостерон/рениновое соотношение — 257,35 (0,52–37,83), К — 5,20 ммоль/л (3,50–5,50)).

В соответствии с клиническими рекомендациями, были определены показания для проведения подтверждающего теста с водной нагрузкой, по результатам которого постинфузионный уровень альдостерона не супрессирован и составил 73,32 пг/мл (7,3 нг/дл, или 204,4 пмоль/л). [8]. Таким образом, подтвержден диагноз «первичный гиперальдостеронизм».

Для исключения глюкокортикоид-подавляемого первичного гиперальдостеронизма пациентке был проведен ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона. В результате уровень кортизола составил 0,0 нмоль/л (101,2–535,7 нмоль/л), уровень альдостерона — 175,35 пг/мл (не супрессирован), что исключило данный генез первичного гиперальдостеронизма.

Учитывая подтвержденную автономную секрецию альдостерона, развитие артериальной гипертензии в молодом возрасте, наследственный анамнез, пациентке проведено молекулярно-гене-

тическое обследование для исключения семейных форм первичного гиперальдостеронизма. До получения результатов генетического обследования пациентке была назначена терапия конкурентным антагонистом альдостерона — спиронолактоном в дозе 12,5 мг/сут с последующей титрацией до 25 мг/сут. Выписана в стабильном состоянии под наблюдение по месту жительства. В последующем, через полтора месяца, на амбулаторном приеме отмечается отчетливый тренд снижения АД, с целью достижения целевых значений доза спиронолактона была увеличена до 37,5 мг/сут, а еще через 3 месяца — до 50 мг/сут.

В результате молекулярно-генетического обследования в гене CUL3 в 9 экзоне обнаружен ранее не описанный в литературе патогенный вариант (HG38, chr2:224503722A>T, c.1307T>A) в гетерозиготном состоянии. Гетерозиготные мутации в гене описаны при задержке развития с аутизмом или без него, или с судорогами и при псевдогипоальдостеронизме ПЕ типа с аутосомно-доминантным типом наследования. Проведенное впоследствии генетическое обследование матери и отца пациентки не выявило патогенных мутаций в гене CUL3, что указывает на возникновение данной мутации de novo. Таким образом, на основании комплекса данных клинического фенотипа и генетического обследования был подтвержден диагноз псевдогиперальдостеронизма. К моменту получения результатов генетического тестирования терапия спиронолактоном продолжалась уже 6 месяцев. Отмечена положительная динамика со стороны сердечно-сосудистой системы: по данным ЭхоКГ

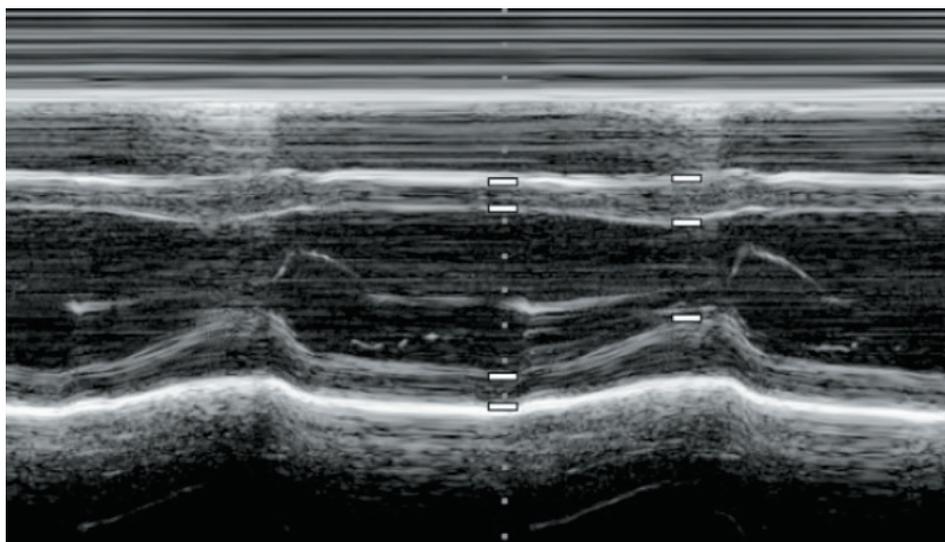


Рис. 2. Эхокардиография через год после начала лечения

Figure 2. Echocardiography one year after the start of treatment

исследования, уменьшилась толщина миокарда МЖП — от 8,4 (Z-score +0,51) до 12,2 мм (Z-score +3,01), ЗСЛЖ — от 10 (Z-score +1,5) до 11 мм (Z-score +2,03). С учетом клинического диагноза было принято решение присоединить к терапии АГ гипотиазид, не отменяя при этом спиронолактон. Комбинированная терапия — спиронолактон 25 мг и гипотиазид 12,5 мг — вызвала значимое снижение среднего АД за сутки, тем не менее, сохранялись эпизоды повышения САД до 130 мм рт. ст., в связи с чем спустя 3 месяца доза гипотиазида была увеличена до 25 мг/сут. На фоне приема данной терапии удалось достичь полного регресса гипертрофии миокарда левого желудочка: МЖП 7,5 мм (Z-score -0,09), ЗСЛЖ 8,1 мм (Z-score +0,48) (рис. 2). На рисунке 3 изображен график изменения АД на фоне коррекции терапии в динамике.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном случае окончательный диагноз был поставлен спустя 7 месяцев после начала обследования. Ключевую роль сыграли результаты генетического тестирования и обнаружение патологического варианта в гене *CUL3*.

Согласно литературе для псевдогипоальдостеронизма, вызванного мутацией в гене *CUL3*, характерна фенотипическая триада — гипертония, гиперкалиемия и метаболический ацидоз [1]. В данном случае заболевание протекало в виде АГ с гиперальдостеронизмом, низкорегулируемым ренином, нормокалиемией и умеренным компенсированным гиперхлоремическим ацидозом. Особенности нейроразвития, аномалии прикуса, скелета, дисхромия кожи, вероятно, связаны с выявленной мутацией.

Девочке был назначен гипотиазид, эффективность которого доказана и обоснована у пациентов с псевдогипоальдостеронизмом IIЕ типа. Желательный клинический эффект был достигнут, на что указывает динамика АД и ЭхоКГ. Прогноз благоприятный.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует случай вторичной АГ в юношеском возрасте, приведшей к развитию выраженной гипертрофии миокарда и кардиомегалии. Представленный клинический случай интересен тем, что причиной АГ здесь стал псевдогипоальдостеронизм, вызванный ранее не описанной *de novo* мутацией в гене *CUL3* у пациентки со скудной в целом клинической симптоматикой. Дефектный белок Куллин-3 вызывает нарушения не только в процессе регуляции тонуса сосудов, но и играет роль в развитии гиперкалиемии, костных и соединительнотканых аномалий, нарушений психического развития, расстройств аутистического спектра. Необходимо подчеркнуть важность регулярного контроля АД у детей и подростков вне зависимости от субъективных проявлений и самочувствия, а при выявлении артериальной гипертензии — проведения дифференциальной диагностики для установления вторичных причин развития АГ, включая генетические тесты при неочевидном диагнозе, для назначения патогенетической терапии.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

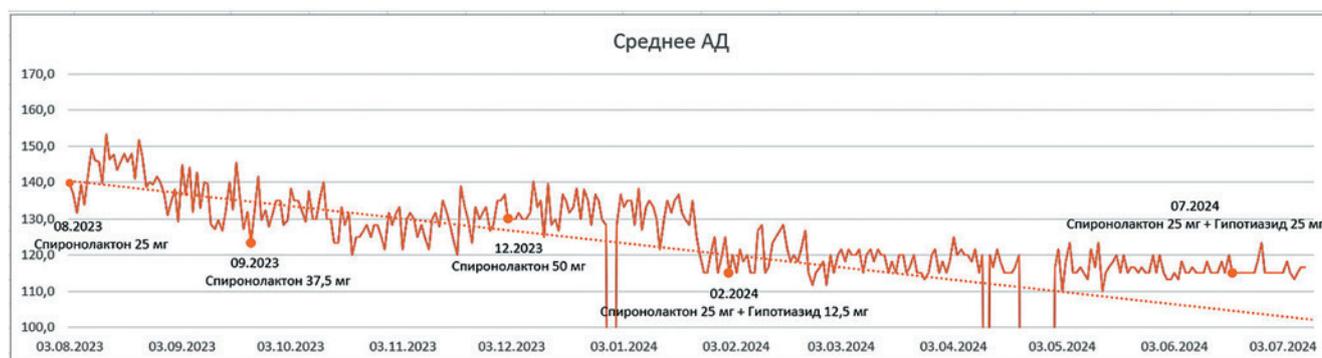


Рис. 3. Динамика значений артериального давления на фоне проводимого лечения

Figure 3. Dynamics of blood pressure values against the background of ongoing treatment

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Sharma P, Chatrathi HE. Insights into the diverse mechanisms and effects of variant CUL3-induced familial hyperkalemic hypertension. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):286.
2. Hureauux M, Mazurkiewicz S, Boccio V, et al. The variety of genetic defects explains the phenotypic heterogeneity of Familial Hyperkalemic Hypertension. *Kidney International Reports.* 2021;6(10):2639–52.
3. Zhao Y, Schubert H, Blakely A, et al. Structural bases for Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter inhibition by thiazide diuretic drugs and activation by kinases. *Nature Communications.* 2024;15(1):7006.
4. Chatrathi HE, Collins JC, Wolfe LA, et al. Novel CUL3 Variant Causing Familial Hyperkalemic Hypertension Impairs Regulation and Function of Ubiquitin Ligase Activity. *Hypertension.* 2022;79(1):60–75.
5. Blackburn PR, Ebstein F, Hsieh TC, et al. Loss-of-Function Variants in CUL3 Cause a Syndromic Neurodevelopmental Disorder. *Ann Neurol.* 2024.
6. Zaidi S, Choi M, Wakimoto H, et al. De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature.* 2013;498(7453):220–3.
7. Cornelius RJ, Maeoka Y, McCormick JA. Renal effects of cullin 3 mutations causing familial hyperkalemic hypertension. *Current opinion in nephrology and hypertension.* 2023;32(4):335–43.
8. Mel'nichenko GA, Platonova NM, Bel'cevich DG, et al. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. Based on the materials of the Draft clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Consilium Medicum.* 2017;19(4):75–85. In Russian [Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г. и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. *Consilium Medicum.* 2017;19(4):75–85].

**Информация об авторах:**

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с клиникой Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Соколенко Анна Вадимовна, студент 6 курса Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Климшина Лейла Рамазановна, ассистент кафедры детских болезней с клиникой Института меди-

цинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

**Authors information:**

Nikitina Irina L., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Childhood Diseases with Clinic at the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Sokolenko Anna V., student at the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Klimshina Leila R., Assistant at the Department of Childhood Diseases with Clinic at the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre.

